

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” - ВАРНА  
УЧЕБНО-НАУЧЕН СЕКТОР ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

**Д-Р МИЛА БОГДАНОВА БОЯДЖИЕВА**

**Серумни нива на остеопротегерин  
и глюкометаболитни показатели при лица  
с новооткрити гликемични нарушения**

**АВТОРЕФЕРАТ**

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

Научна специалност: Ендокринология 03.01.16

Научни ръководители:  
доц. д-р Кирил Христозов, дм  
доц. д-р Светослав Георгиев, дм

Рецензенти:  
проф. д-р Цветалина Танкова, дмн  
доц. д-р Владимир Христов, дм

ВАРНА, 2013

Дисертационният труд съдържа 141 стандартни страници и е онагледен с 28 таблици, 44 фигури и 2 схеми. Библиографията включва 199 литературни източника, от които 4 на кирилица и 195 на латиница. Клиничните изследвания са извършени в Клиника по Ендокринология, Медицински университет, Варна. Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрата по вътрешни болести на Медицински университет, Варна.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на .....  
2013, от ..... ч. в зала .....  
на УМБАЛ „Света Марина” гр. Варна на открито заседание на  
Научното жури. Материалите по защитата са на разположение в  
библиотеката на МУ – Варна.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>Използвани съкращения</b> .....	<b>4</b>
<b>Увод</b> .....	<b>5</b>
<b>Цел и задачи</b> .....	<b>6</b>
<b>Материали и методи</b> .....	<b>7</b>
<b>Резултати</b>	
Новооткрити гликемични нарушения сред лица с проведена коронарна ангиография поради известна или подозирана КАБ ± PCI.....	<b>12</b>
Корелация между глюкозни и метаболитни показатели .....	<b>22</b>
ПГГ, 2-ч-ПГ, HbA1c и предсказване на 2-ч-ПГ .....	<b>29</b>
Нива на серумен остеопротегерин (сОПГ) .....	<b>32</b>
<b>Обсъждане</b>	
Новооткрити гликемични нарушения при пациенти с проведена коронарна ангиография .....	<b>40</b>
Серумни нива на ОПГ при мъже с новооткрит тип 2 диабет .....	<b>45</b>
<b>Изводи</b> .....	<b>49</b>
<b>Приноси</b> .....	<b>51</b>
<b>Заключение</b> .....	<b>52</b>
<b>Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд</b> .....	<b>53</b>
<b>Научни проекти във връзка с дисертационния труд</b> .....	<b>56</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

нТ2ЗД - новооткрит тип 2 захарен диабет

НГТ - нарушен глюкозен толеранс

иНГТ - изолиран нарушен глюкозен толеранс

НГГ - нарушена гликемия на гладно

ГТ-глюкозен толеранс

ПГГ- плазмена глюкоза на гладно

2-ч-ПГ - плазмена глюкоза на втори час

ВМІ - body mass index

НОМА- IR - homeostasis model assessment insulin resistance

НbA1c - гликиран хемоглобин

сОПГ - серумен остеопротегерин

КАБ - коронарна артериална болест

РСІ - перкутанна коронарна интервенция

ОКС - остър коронарен синдром

АН - артериално налягане

КГ - кръвна глюкоза

ТГ-триглицериди

TNF $\alpha$  - тумор некротизиращ фактор алфа

RANK - рецепторен активатор на нуклеарен фактор kB

RANKL - рецепторен активатор на нуклеарен фактор kB-лиганда

TRAIL - свързана с TNF-индуцираща апоптоза лиганда

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

КО - коремна обиколка

ОГТТ - орален глюкозотолерансен тест

ИР - инсулинова резистентност

КА - коронарна ангиография

ІМТ - дебелина на интима-медиа на обща каротидна артерия

LССА - лява обща каротидна артерия

RССА - дясна обща каротидна артерия

ОМІ - остър миокарден инфаркт

## УВОД

В последните години се доказва, че атеросклерозата е резултат от системни възпалителни процеси, включващи имунни и съдови клетки. Остеопротегерин (ОПГ) е разтворим гликопротеин, принадлежащ към TNF-рецепторната фамилия, основно участващ в костния метаболизъм, но открит и в други, включително съдови тъкани като гладко-мускулните клетки са също негови източници. Остеопротегерин се свързва с различни възпалителни процеси, а в последните години и допълнително с диабет, тиха миокардна исхемия, остър миокарден инфаркт, съдовата калциноза. Пациентите с диабет и лош гликемичен контрол демонстрират повишени ОПГ нива. Увеличените циркулиращи нива на ОПГ от своя страна се свързват с наличието и тежестта на коронарната артериална болест, с мозъчно-съдови заболявания и съдовата смъртност. В последните години се намери дори асоциация между ОПГ и субклиничната атеросклероза. До момента има малко данни за нивата на ОПГ, специално при пациенти с новооткрит Т2ЗД, и почти липсващи данни за нивата му при доловен чрез скрининг диабет, както и за връзката на ОПГ с ендотелната дисфункция, оценена чрез ултразвукови методи за субклинична атеросклероза като дебелината на каротидната интима-медиа.

Разпространението на гликемичните нарушения се увеличава, и се оказва, че специално при високо-рискови популации като тези с известно сърдечно-съдово заболяване са по-чести от нормалния глюкозен толеранс. Тъй като новооткритият Т2ЗД и нарушеният глюкозен толеранс носят сходен съдов риск при пациенти с налично сърдечно-съдово събитие, то ранното им откриване е от изключително важно значение.

## ЦЕЛ

Да се сравнят серумните нива на ОПГ при мъже с новооткрит тип 2 ЗД, без или със известна КАБ със здрави контроли и да се потърси връзка с глюкометаболитни параметри и показатели на съдова увреда.

## ЗАДАЧИ

1. Да се проведе скрининг за нТ2ЗД в общата популация с цел откриване на мъже с нТ2ЗД, без известна или подозирана КАБ и други известни СС-заболявания, включващи мозъчно-съдова болест и периферна артериална болест.

2. Да се проведе скрининг за гликемични нарушения с ОГТТ при лица с проведена КА± РСІ, поради подозирана или известна КАБ.

3. Да се сравнят нивата на сОПГ между мъже с нТ2ЗД с или без известна КАБ и да се сравнят с контроли.

4. Да се потърси връзка на сОПГ с глюкометаболитни параметри (ПГГ, 2-ч-ПГ, НbA1c, инсулин, НОМА-ІR, липидни показатели), както и евентуални динамични промени в ОПГ-нивта при глюкозно натоварване в хода на ОГТТ

5. Да се потърси връзка на сОПГ с ранни маркери на атеросклероза-специално с дебелина на интима-медиа на каротидните артерии.

6. Да се определи относителния дял на новооткритите гликемични нарушения, класифицирани чрез ОГТТ (диабет, НГТ, НГГ), сред лица с проведена КА поради подозирана КАБ.

7. Да се потърси връзка между кръвната глюкоза при приемане в болница и глюкозните нива в хода на ОГТТ, извършен след дехоспитализацията, както и с нивата на А1с.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 1. Селекция на участниците

В периода 06.2006 - 02.2007г. се проведе общопопулационен и таргетен скрининг за Т2ЗД. Изследването при първия се проведе на работното място след предварително подадено и одобрено писмо до ръководствата на съответните заведения за извършване на проучването: (Пристанище - Варна запад; Пристанище - Варна изток; Община - Варна Кметство - Аспарухово ВиК – Варна). Желаетелите бяха предварително инструктирани да се яват на гладно, и при съгласие се проведе анкета с въпроси за начина на живот, рискът от диабет се оцени с FINDRISK – тест, измери се тегло, ръст, коремна обиколка. Изследва се кръвна глюкоза с глюкомер Braun, калибриран спрямо плазмена глюкоза. При  $KG \geq 7$  mmol/L, участниците се поканиха за повторно изследване в клиника по Ендокринология с цел потвърждаване/отхвърляне на Т2ЗД чрез провеждане на ОГТТ с измерване на плазмена глюкоза и HbA1c. Таргетният скрининг се проведе чрез обявена в медиите покана, включваща предварително зададени критерии (възраст > 40 год., наднормено тегло, фамилна обремененост за ЗД). Изследванията се проведеха по същия принцип като при общопопулационния, но в Клиника по Ендокринология. В периода 2009-2010 се проведе скрининг за гликемични нарушения при пациенти с проведена коронарна ангиография поради известна или подозирана КАБ. Глюкознитя толеранс при всички изследвани се определи чрез провеждане на стандартен ОГТТ, в рамките на 3-10 ден след дехоспитализацията.



\* при всички се използва анкета, *FINDRISK*- тест за оценка на риска от Т23Д в следващите 10 год., измери се кръвна глюкоза на гладно и при стойност  $\geq 7.0$  mmol/l се поканиха за допълнително провеждане на ОГТТ с измерване на плазмена глюкоза за определяне на глюкозния статус

\*\* при всички се проведе ОГТТ с измерване на плазмена глюкоза за определяне на глюкозния статус

**Нивата на серумен ОПГ се изследваха според следните критерии:**

**Включващи критерии:**

- мъже над 30 год.

**Исключващи критерии:**

- лечение с кортикостероидни препарати, антиостеопорозни медикаменти, хормонални препарати, витамин Д
- анамнеза за малигнени заболявания
- анамнеза за остеопороза
- анамнеза за тиреоидни заболявания



- анамнеза за хронична бъбречна недостатъчност
- анамнеза за периферна артериална болест или мозъчно-съдова болест
- анамнеза за хронични заболявания, налагащи системно лечение

## 2. Клинични методи

- **антропометрични показатели:** измери се ръст (м), тегло (кг), коремна обиколка (см), индекс на телесна маса ( $BMI = \text{кг}/\text{м}^2$ )
- **измерване на артериалното налягане:** трикратно (през 5 мин.) след 10 мин. почивка, в седнало положение при мъжете с нГ2Д и контролите.

## 3. Функционално изследване:

- Стандартен орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ): изследването се извърши сутринта след поне 10 часа нощен глад, със 75 гр. глюкоза на прах, разтворена в 250-300 мл вода, приета за около 5 мин., в седнало положение. Кръвните проби са вземани изходно (0') и на 2<sup>ри</sup> час (120'). За класифициране на гликемичния статус се използваха **критериите на СЗО-2006 г.**

## 4. Лабораторни методи:

- **Остеопротегерин:** Серумните нива са измерени чрез ELISA-метод (enzyme-linked immunosorbent assays), с готов тестов набор на BioMedica, Австрия. Методът отчита мономерната и димерна форма, включително OPG, свързан с лигандата си. Изследванията са направени според протоколните изисквания на производителя. Вариации в серията за теста бяха ( $4,59 \pm 0,46 \div 10,76 \pm 0,41$ ; CV 10-4%), а между сериите ( $5,53 \pm 0,38 \div 10,1 \div 0,76$ ; CV 7-8%). Серумните нива на ОПГ са отчетени в pmol/L.
- **серумен инсулин:** определен чрез MEIA (microparticle enzyme immunoassay), Abbott.

- **изчисляване на НОМА-IR** (homeostasis model assessment-insulin resistance), по формулата:  $\text{серумен инсулин на гладно (mIU/L)} \times \text{плазмена глюкоза на гладно (mmol/L)} / 22,5$ . Използвахме НОМА-калкулатор, версия 2.2.2, University of Oxford; [www.dtu.ox.ac.uk/homa](http://www.dtu.ox.ac.uk/homa)
- **НbA1c:** имунологичен метод на пълноавтоматичен имунохимичен анализатор AXSYM, на фирма Abbott
- **плазмена глюкоза:** определена ензимно, по хексокиназен метод. Кръвните проби се центрифугираха веднага след получаване, на 4000 оборота за 10 мин., след което веднага се отдели венозната плазма. Тестов набор на Merck, Германия.
- **изчисляване на делта плазмена глюкоза ( $\Delta$ глю)**=глюкоза на 2-ч-ПГ ч - ПГГ
- **липиден профил:** ензимен калориметричен метод, директно определяне на HDL-холестерол, Olympus

**5. Измерване на дебелината на интима-медиа на общите каротидни артерии (СІМТ):** в легнало положение на ултразвуков апарат Fukuda, Япония, със 7.5 MHz трансдюсер. Измерванията се направиха върху далечната стена на общата каротидна артерия. СІМТ се изчисли като средна стойност от шест измервания (по три от всяка страна) на общите каротидни артерии. Допълнително се изчисли средната стойност от трите измервания от всяка страна, както и максимално измерената стойност от ляво и дясно поотделно. Предпочитаното място на измерване беше на 1 см от бифуркацията на общата каротидна артерия, в продължение на 1 см, при замразено изображение. Измери се разстоянието между двата края, съответстващи на транзиторната зона между лумен-интима и медиа-адвентимия, без да се включват плаки. Измерването се извърши преди определяне на гликемичния статус и измерване на биохимичните показатели, включително на сОПГ.

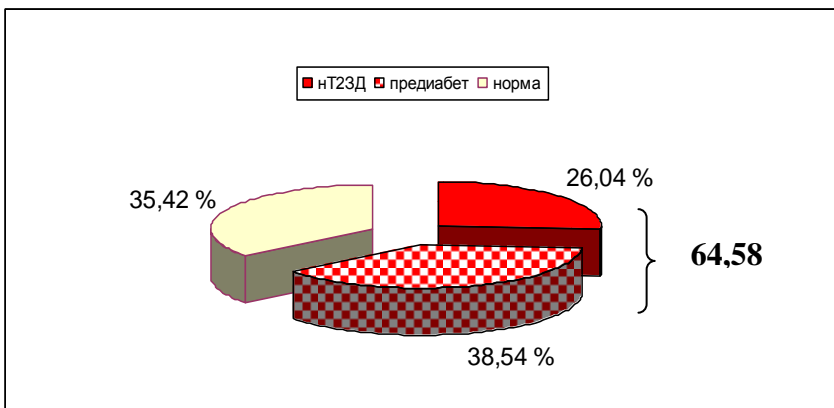
**6. Статистически анализ** – данните се обработиха чрез специализиран статистически пакет (софтуерен продукт) за персонален компютър GraphPad Prism-версия 5. Специално анализите с многофакторна регресия, ROC анализ и парциален корелационен анализ се обработиха чрез специализиран статистически пакет MedCalc, версия 12. Дескриптивни методи: количествените променливи се описаха със средна аритметична стойност, стандартно отклонение, в някои случаи с медиана, минимална и максимална стойност. Качествените променливи бяха описани чрез: n (брой на наблюденията) и относителна честота на разпределението (в проценти). За определяне на нормалното разпределение се приложи теста на Kolmogorov-Smirnov. При сравняване на две групи се използва t-теста на Student. В някои случаи се използва Mann-Witney тест. При повече от две групи се използва еднофакторен ANOVA. Множествени post hoc сравнения се направиха по метода на Bonferroni. В някои случаи се приложи многофакторен регресионен анализ за отчитане на влиянието на независими променливи върху дадена зависима променлива. ROC анализ се използва за изчисляване на чувствителност и специфичност на даден показател. Използван е корелационен коефициент r на Pearson за оценка на силата и посоката на зависимостта между две променливи, при оценка на някои признаци се приложи парциален множествен корелационен анализ, където при оценка на връзката между две променливи е отчетено влиянието и на други фактори. При всички сравнения  $p < 0,05$  се приема за статистически достоверно.

## РЕЗУЛТАТИ

### 1. Новооткрити гликемични нарушения сред лица с проведена коронарна ангиография поради известна или подозирана КАБ ± РСІ.

1.1. Относителен дял на новоткрити гликемични нарушения: При **64.58%** от изследваните се установи нарушен глюкозен метаболизъм- предиабет и нТ23Д (фиг.1). Намерихме нТ23Д при 26.04% (n=25), НГТ при 28.12% (n=27), НГТ при 10.42% (n=10) и нормален ГТ при 35.42% (n=34) от изследваната популация (фиг.2). Основните показатели на пациентите с проведена КА±РСІ са представени на Таблица 1 , Таблица 2 .

**Фиг. 1:** Разпространение (%) на нТ23Д, предиабет и нормален ГТ



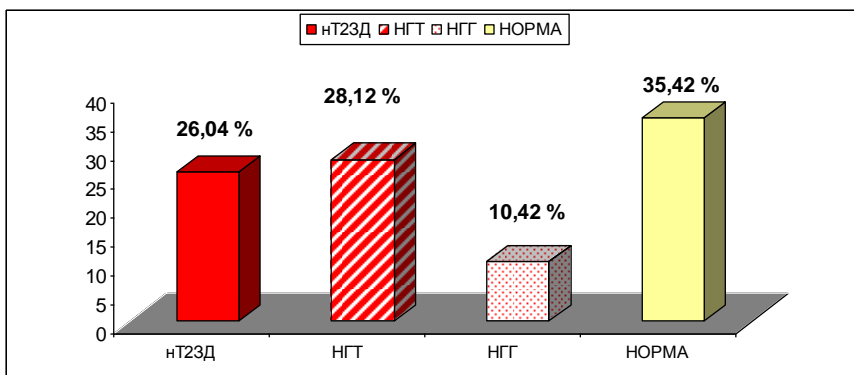
**Таблица 1:** Основните показатели на пациентите с проведенна КА±РСІ

показател	стойност	показател	n (%)	терапия	n (%)
възраст (год.)	58,2± 8,6	значима стеноза >50%	75 (78,1)	АСЕІ/АРВ	81 (84,4)
мъже (n,%)	78 (81,3)	без значима стеноза	21(21,9)	статици	88 (91,7)
жени (n,%)	18 (18,7)	РСІ	73 (76)	бета-блокери	83 (86,5)
ВМІ kg/m2	30.1 ± 4.2	ОМИ	21 (21,9)	аспирин	75 (78,1)
КО (cm)	105.6±10.5	предходен МИ	32 (33,3)	диуретици	25 (26)

**Таблица 2:** Характеристики на лицата според глюкозния толеранс

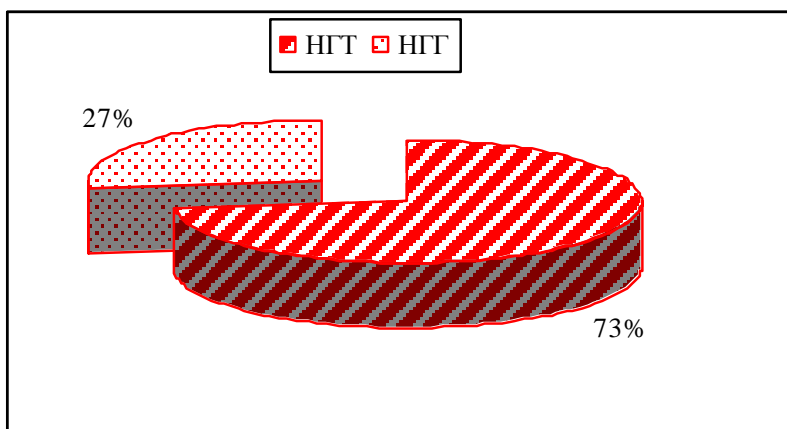
	нГ23Д (n=25)	НГГ (n=27)	НГГ (n=10)	нормален ГГ (n=34)	p
възраст (год.)	60.4 ± 9.3	58.7 ± 7.9	57.0 ± 8.3	56.4 ± 8.6	0.3
мъже n(%)	19 (76%)	23 (85.2%)	9 (90%)	27 (79.4%)	0.73
ВМІ kg/m2	31,4 ± 5,5	29,5 ± 2,9	32,5 ± 4,6	28,5 ± 3,4	0,08
коремна обиколка (cm)	107,1 ± 13,7	104,7 ± 6,1	113,2 ± 9,3	102,4 ± 9,9	0,11
общ холестерол (mmol/L)	5,20 ± 1,10	5,41 ± 1,18	5,30 ± 1,22	5,13 ± 1,33	0,79
ТГ (mmol/L)	2,25 ± 1,53	2,16 ± 2,04	2,99 ± 2,27	2,03 ± 1,03	0,69
LDL (mmol/L)	3,49 ± 0,55	3,20 ± 1,08	2,82 ± 1,06	3,11 ± 1,37	0,64
HDL (mmol/L)	1,21 ± 0,36	1,09 ± 0,33	1,10 ± 0,25	1,17 ± 0,32	0,75
поп-HDL (mmol/L)	4,35 ± 0,97	4,52 ± 1,12	4,08 ± 1,33	3,91 ± 1,71	0,43
инсулин 0 мин.	8,76 ± 3,88	8,87 ± 3,66	12,35 ± 5,69	11,35 ± 4,67	0,46
HOMA-IR	1,26 ± 0,53	1,18 ± 0,50	1,67 ± 0,73	1,52 ± 0,60	0,51

**Фиг. 2:** Разпространение (%) на нТ23Д, НГТ, НГГ и нормален ГТ



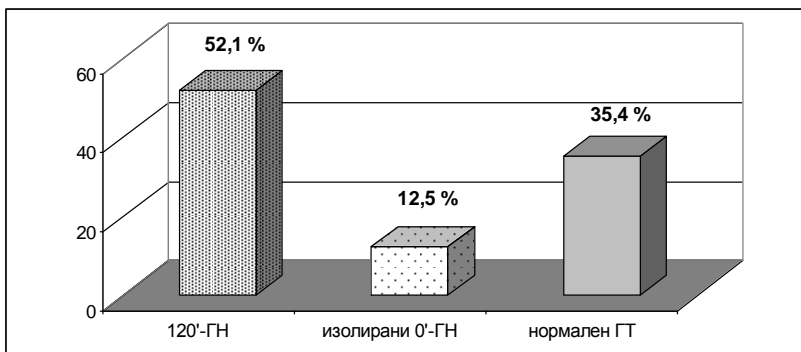
1.2. При анализиране на предиабетните нарушения се наблюдава, че над 2/3 от тях (73%) са за сметка на НГТ (фиг.3).

**Фиг. 3** Разпределение (%) на предиабетните нарушения:



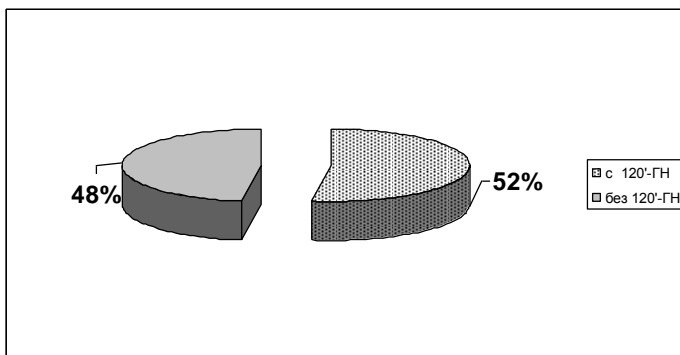
1.3. При анализиране на гликемичните показатели на 0 мин. и на 120 мин. в хода на ОГТТ, установихме, че хипергликемичните нарушения на 120 мин. се срещат при 52,1% (50/96) от изследваните. Това включва всички лица, които са постигнали  $120'$ -ПГ  $\geq 7,8$  mmol/L, независимо от стойността на ПГГ. В 12,5% (12/96) се наблюдаваха изолирани нарушения на 0 мин. (ПГГ  $\geq 6,1$  mmol/L и  $120'$ -ПГ  $< 7,8$  mmol/L). Фиг.4 и фиг. 5.

**Фиг. 4:** Разпределение (%) на гликемичните нарушения на 0 мин. и 120 мин.



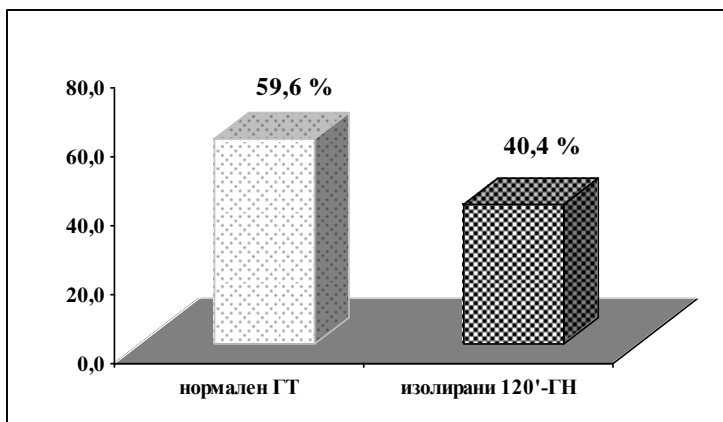
*120'-ГН: гликемични нарушения на 120 мин.; 0'-ГН: гликемични нарушения на 0 мин.*

**Фиг.5:** Относителен дял на лицата с и без гликемични нарушения на 120 мин. в хода на ОГТТ



1.4. При 40.35% (23/57) от лицата с ПГГ<6.1 mmol/L, се наблюдава хипергликемия на 120 мин. ( $\geq 7,8$  mmol/L), достигаща критериите за НГТ или Т23Д след глюкозно натоварване в хода на ОГТТ. (фиг.6)

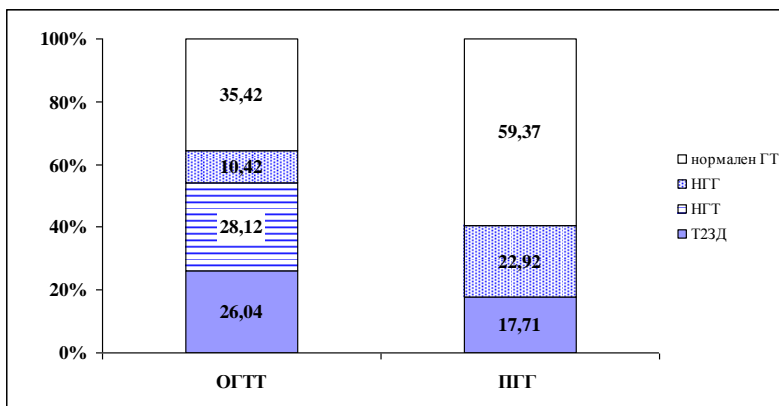
**Фиг. 6:** Изолирани гликемични нарушения (ГН) на 120 мин. в хода на ОГТТ при ПГГ<6.1 mmol/L в %



1.5. При използване единствено на стойността на ПГТ за определяне на гликемичния статус, диабет се установи в 17,7% (17/96), НГТ в 22,9% (22/96) и нормален ГТ (57/96) при 59,4% от изследваните. При сравняване на относителния дял на новооткритите гликемични нарушения, класифицирани според стойностите на ПГТ и 2-ч-ПГ (ОГТТ) или само по стойността на ПГТ се наблюдава, че категорията НГТ изчезва, а делът на нТ23Д намалява за сметка на увеличената НГТ и нормален ГТ (псевдо-нормален). Наблюдава се не само понижаване на реалната честота на нарушения глюकोзен метаболизъм, но и неточно класифициране на нарушенията, които попадат в категориите НГТ и нормален ГТ. (фиг.7)

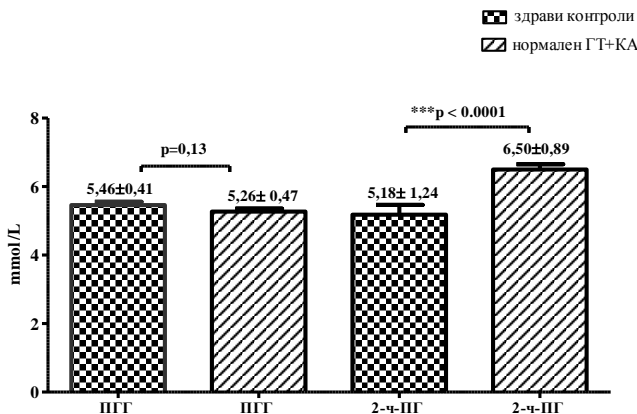


**Фиг.7:** Относителен дял (%) на новооткритите гликемични нарушения, класифицирани според стойностите на ПГГ и 2-ч-ПГ (ОГТТ) или само по стойността на ПГГ

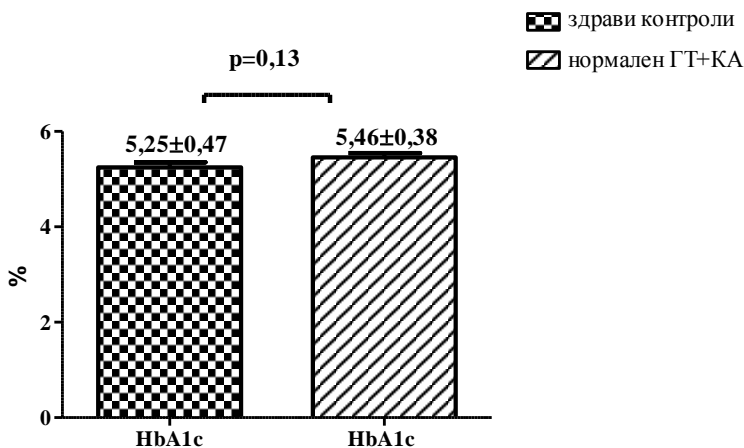


1.6. Лицата с нормален ГТ и проведена КА показаха значимо по-висока 2-ч-ПГ спрямо здрави контроли без анамнез за ССЗ ( $n=19$ ) при съпоставима възраст ( $51,8 \pm 7,9$  c/y  $56,4 \pm 8,6$  год.;  $p=0,1$ ) и полово разпределение ( $p=0,5$ ). ПГГ и HbA1c не достигнаха достоверна разлика. (фиг.8, фиг. 9)

**Фиг. 8:** Сравнение на ПГГ и 2-ч-ПГ между лицата с нормален ГТ и проведена КА и здрави контроли с нормален ГТ без анамнез за ССЗ

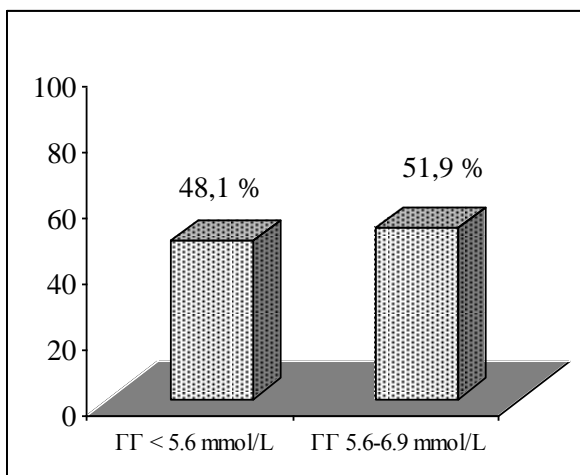


**Фиг. 9:** HbA1c при лицата с нормален ГТ и проведена КА и здрави контроли с нормален ГТ без анамнеза за ССЗ



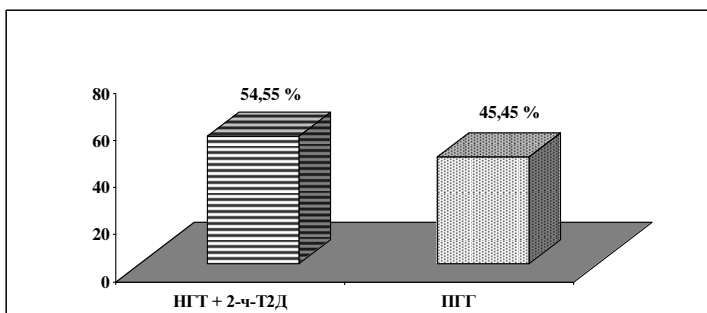
1.7. При анализиране на лицата с НГТ, 48,1% (13/27) от тях показваха ПГГ дори в нормални референтни граници < 5,6 mmol/L. (фиг. 10)

**Фиг. 10:** Случаи (%) с НГТ при ПГГ < 5,6 mmol/L



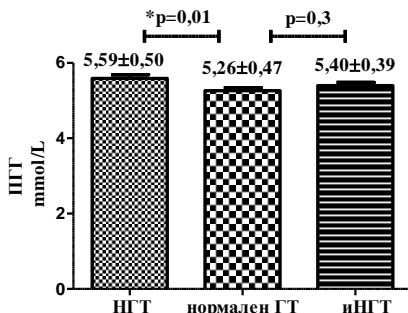
1.8. От всички, които покриват критерия за ПГГ 6,1-6,9 mmol/L, 54,55% (12/22) са с придружаващ диабет или НГТ (2-ч-ПГ $\geq$ 7,8mmol/L), а останалите 45,45% (10/22) са с 2-ч-ПГ $<$ 7,8 mmol/L (фиг.11). Дори при понижаване на границата за ПГГ (5,6-6,9 mmol/L), то 54,05% от лица се оказват с НГТ или диабет.

**Фиг. 11:** Гликемични нарушения (%) при ПГГ 6,1-6,9 mmol/L  
**2-ч-Т2Д:** Т2ЗД, покрив изолувано критерия за 2-ч-ПГ  $\geq$  11,1 mmol/L



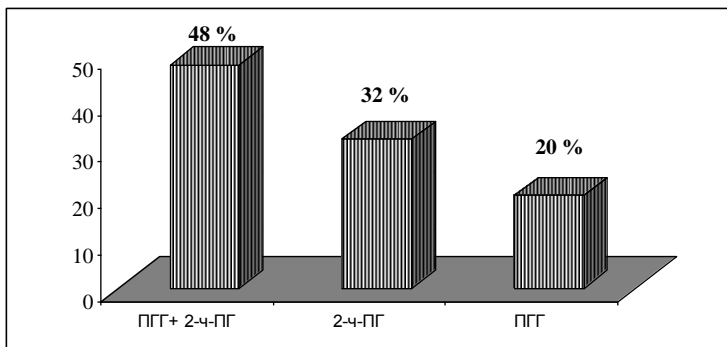
1.9. Средната ПГГ на лицата с НГТ е малко по-висока, но статистически значима спрямо тези с нормален ГТ, но лицата с **изолиран** НГТ (ПГГ $<$ 6.1 mmol/L) и нормогликемичните показяха сходна ПГГ. (фиг.12)

**Фиг. 12:** Сравнение в нивата на ПГГ при лица с НГТ и нормален ГТ



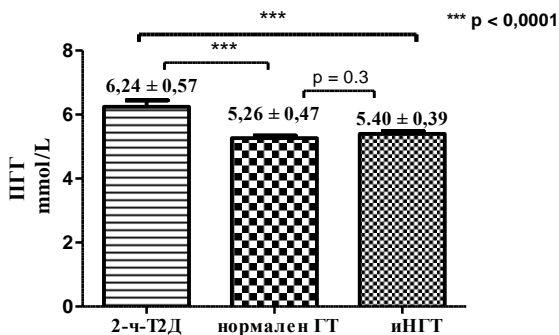
1.10. Лицата с нТ23Д са постигнали изолирано критерия за 2-ч-ПГ в 32% (8/25), в 20% (5/25) изолирано за ПГГ, а в 48% (12/25) са покрили и двата диагностични критерия (фиг.13)

**Фиг. 13.** Разпределение (%) на лицата с нТ23Д, диагностициран според критериите за ПГГ и 2-ч-ПГ - изолирано или в комбинация



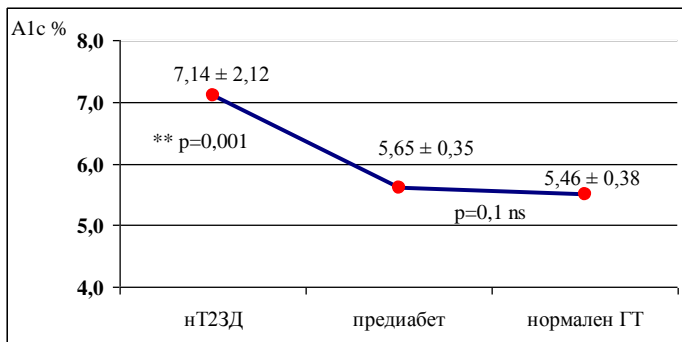
1.11. Лицата с 2-ч-Т2Д имат значимо по-висока ПГГ спрямо тези с иНГТ (ПГГ<6,1 mmol/L) и нормален ГТ, докато групите с иНГТ и нормален ГТ показаха сходни нива (фиг.14)

**Фиг. 14.** ПГГ между групите с 2-ч-Т2Д, нормален ГТ и иНГТ



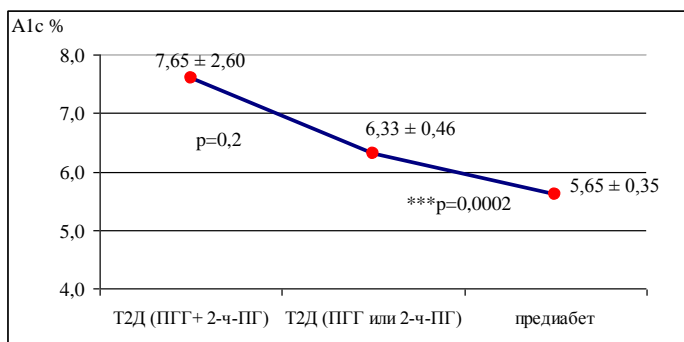
1.12. Средното ниво на HbA1c е сходно между случаите с предиабет и нормален ГТ, а значимо по-високо при лицата с нТ23Д (фиг.15)

**Фиг. 15.** Среден HbA1c между лицата с Т23Д, предиабет и нормален ГТ



1.13. Средният HbA1c, между лицата с нТ23Д, диагностициран според критериите за ПГГ и 2-ч-ПГ изолирано или в комбинация не показва достоверна различия. Независимо от начина за поставяне на диагнозата при пациентите с нТ23Д, HbA1c беше достоверно по-висок при сравнение с предиабетната група (фиг.16).

**Фиг. 16.** Среден HbA1c (%) между групите с нТ23Д, диагностициран според различни критерии и предиабет.



## 2. Корелация между глюкозни и метаболитни показатели

2.1. Различни метаболитни показатели показваха връзка по между си. КО показва права корелация с инсулина, НОМА-IR, non-HDL и LDL-C и обратна с HDL-C. НОМА-IR се свързва отрицателно с HDL-C и силно положително с серумния инсулин (Таблица 3). Не се установи връзка между ОХ или ТГ с КО, ВМІ или НОМА-IR, вероятно силно повлияни силно от лечението.

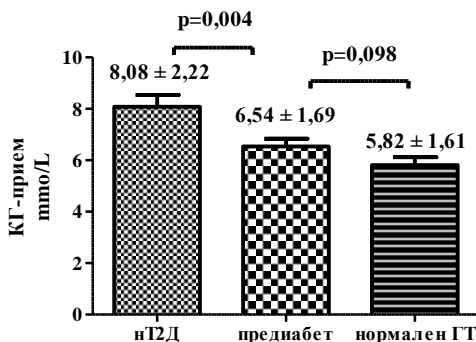
**Таблица. 3.** Корелационни коефициенти между антропометрични и метаболитни показатели

	КО (см)	BMI ( kg/m2)	НОМА-IR
<b>HDL-C</b>	r -0,50; p 0,005	r -0,40; p 0,035	r -0,57; p 0,005
<b>LDL-C</b>	r 0,57; p 0,011	r 0,45; p 0,048	r -0,06; p NS
<b>non-HDL</b>	r 0,51; p 0,026	r 0,45; p 0,045	r -0,06; p NS
<b>инсулин 0 мин.</b>	r 0,73; p 0,0006	r 0,74; p 0,0003	r 0,996; p <0.0001
<b>НОМА-IR</b>	r 0,69; p 0,001	r 0,72; p 0,0005	–

## 2.2. Кръвна глюкоза при хоспитализация (КГ-прием)

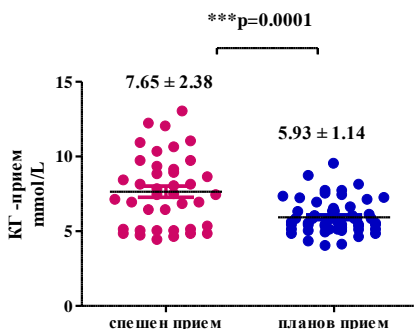
2.2.1. КГ при приемане е значимо по-висока при лицата с нТ2Д спрямо тези с предиабет (p=0,004). Групата с предиабет показва по-висока средна КГ при приемане от тази с нормален ГТ, която обаче не достигна статистическа значимост (p=0,098). Фиг. 17.

**Фиг. 17.** Средна КГ при хоспитализация (КГ-прием) между трите групи глюкозен толеранс



2.2.2. Съвсем предвидимо, средната КГ при спешния прием е значимо по-висока спрямо плановия прием (Фиг.18). Глюкозните показатели, определени 3-10 дни след дехоспитализацията не показаха обаче значими разлики между групите, приети по спешност или планово (Таблица 4).

**Фиг. 18.** КГ при спешен и планов прием



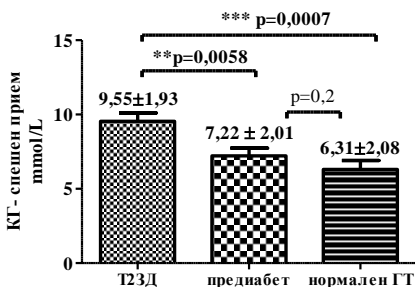
**Таблица 4:** Средни нива на ПГГ, 2-ч-ПГ и HbA1c между спешен и планов прием при класифициране на гликемичния статус след дехоспитализацията

	спешен прием	планов прием	p
<b>ПГГ</b>	6.21 ± 1.84	6.12 ± 1.66	NS
<b>2-ч ПГ</b>	9.16 ± 4.31	9.21 ± 3.90	NS
<b>HbA1c</b>	6.10 ± 1.47	6.07 ± 1.59	NS

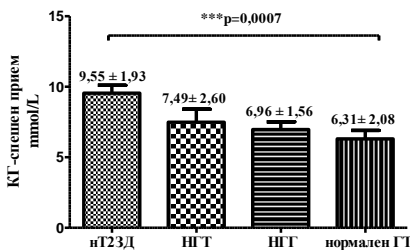
2.2.3. Поради факта, че КГ при планов прием отразява до голяма степен ПГГ т.к. е определяна обикновено в сутрешните часове, преди приема на храна, то сравнихме нивата на КГ при спешния прием между различните групи глюкозен толеранс. Подобно на наблюдението при общия прием, КГ при спешно приемане е статистически по-висока **само** при лицата с нТ2ЗД спрямо тези с предиабет (p=0,006) и нормален ГТ (p=0,0007) (Фиг.19). Отново липсва значима разлика между лицата с предиабет и нормален ГТ

( $p=0,2$ ). При разделяне на лицата с предиабет в групи с НГТ и НГГ поотделно, не се наблюдава значима разлика в стойността на КГ при спешен прием, както по между им, така и спрямо групите с нТ23Д и нормогликемични лица ( $p>0,05$ ), (Фиг.20). При групите с нТ23Д, достигнал критерия само за 2-ч-ПГ, изолиран НГТ (ПГГ<6,1 mmol/L), НГГ и нормален ГТ се установи, че само КГ при спешния прием на 2-ч-Т2Д се различава от останалите (Фиг.21).

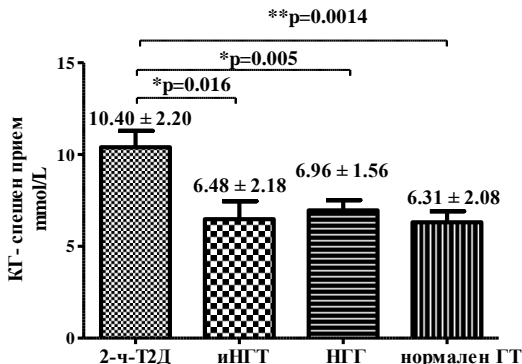
**Фиг.19.** Сравнение на КГ при спешен прием между групите с нТ23Д, предиабет и нормален ГТ.



**Фиг.20.** Сравнение на КГ при спешен прием между групите с нТ23Д, НГТ, НГГ и нормален ГТ.



**Фиг.21.** КГ при спешен прием - изолиран на 2-ч-Т2Д, изолиран НГТ, НГГ, норма.





КГ при спешния прием на лицата с изолиран 2-ч-Т23Д и иНГТ, показва най-силна права корелация с 2-ч-ПГ, определена след дехоспитализацията (Таблица 5).

**Таблица 5:** Корелационни коефициенти между КГ-спешен/общ прием с гликемични показатели, определени след дехоспитализацията при лица с 2-ч-иТ23Д, и иНГТ.

	спешен прием (n=14)	общ прием * (n=29)
<b>ПГГ</b>	r 0,68; p 0,021	r 0,64; p 0,0007
<b>2-ч-ПГ</b>	r <b>0,74</b> ; p 0,008	r <b>0,79</b> ; p <0.0001
<b>Δ глюкоза</b>	r 0,67; p 0,024	r 0,71; p 0,0001
<b>НbA1c</b>	r 0,31; p 0,62	r 0,52; p 0,07

\* Включва лица, приети по спешност и планоно. При наличие на 2 хоспитализации при едно и също лице е използвана по-високата КЗ при приемане.

2.2.4. КГ при приемане показва корелация с ПГГ, 2-ч-ПГ, НbA1c, възрастта и инсулина на 2<sup>ри</sup> час. При спешен прием, КГ при приемане показва най-силна права връзка с 2-ч-ПГ (r=0,55; p=0,0003), както и с възрастта (r=0,51; p=0,0009). При планоно прием, КГ при приемане показва най-добра положителна корелация с ПГГ (r=0,48; p=0,0002) и НbA1c (r=0,44; p=0,009), както и отрицателна връзка с 2-ч-инсулин (r=-0,62;p=0,02), (Таблица 6).

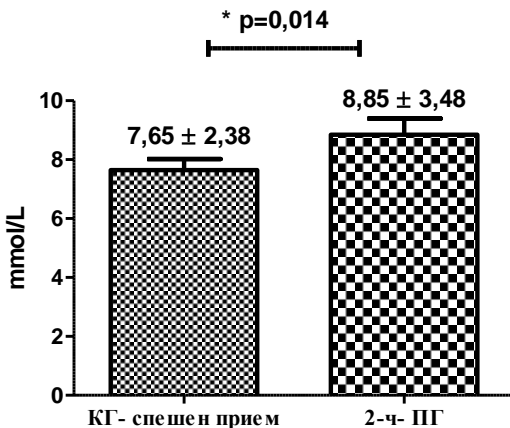
**Таблица 6:** Корелационни коефициенти между КГ-прием и различни показатели при общия прием, спешния и планоно поотделно

	общо (n=96)*	спешен прием (n=47)	планоно прием (n=67)
<b>ПГГ</b>	r 0,399; p 0,0002	r 0,449; p 0,004	r <b>0,483</b> ; p 0,0002
<b>2-ч-ПГ</b>	r 0,405; p 0,0001	r <b>0,547</b> ; p 0,0003	r 0,342; p 0,011
<b>Δглюкоза</b>	r 0,338; p 0,002	r 0,475; p 0,002	r 0,227; p 0,099
<b>НbA1c</b>	r 0,355; p 0,009	r 0,341; p 0,095	r <b>0,436</b> ; p 0,009
<b>възраст</b>	r 0,246; p 0,024	r <b>0,506</b> ; p 0,0009	r 0,041; p NS
<b>2ч-инсулин</b>	r -0,192; p NS	r 0,159; p NS	r -0,624; p 0,022

\*Включва пациенти, приети по спешност и планоно. При наличие на 2 хоспитализации при едно и също лице е използвана по-високата КГ при приемане. n=брой приеми

2.2.5. При сравняване по двойки на стойностите на КГ при спешен прием и 2-ч-ПГ, определена по-късно се установи, че нивата на 2-ч-ПГ са значимо по-високи ( $p=0,01$ ), (фиг.22).

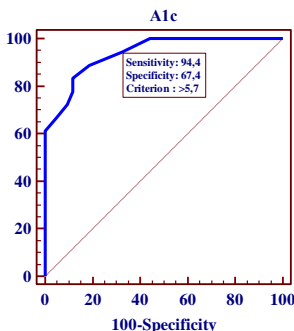
**Фиг.22.** Сравнение между нивата на КГ-спешен прием и 2-ч-ПГ при ОГТТ



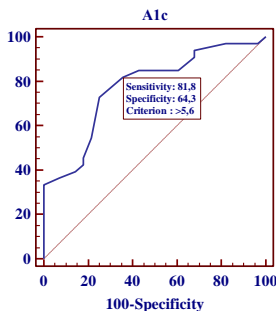
2.2.6. Чрез ROC анализ, показващ нива на чувствителност и специфичност, оценихме стойностите на HbA1c за откриване на диабет. При прагова стойност (cut off) на HbA1c >5,75 се наблюдава най-добра комбинация от чувствителност (94,4%) и специфичност (67,4%). Площта под ROC-кривата е 0,94 (area under the ROC=0,94; SE 0,03; 95% CI 0.879 ÷ 0.998;  $p<0.0001$ ) (Фиг. 23).

При прагова стойност (cut off) на HbA1c >5,65 се наблюдава най-добра комбинация от чувствителност (81,8%) и специфичност (64,3%) за откриване на диабет и НГТ. Площта под ROC-кривата е 0,77 (area under the ROC=0,77; SE 0,06; 95% CI 0.65÷0.89;  $p<0.0002$ ), (Фиг.24).

**Фиг.23.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на HbA1c за откриване на диабет

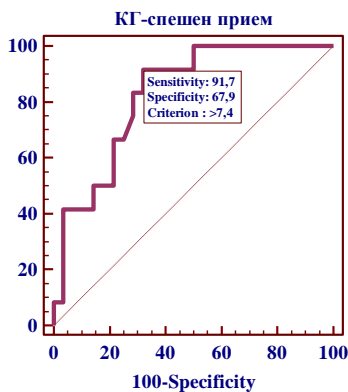


**Фиг.24.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на HbA1c за откриване на диабет и НГТ

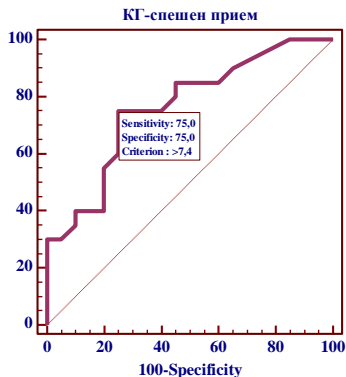


2.2.7. Чрез ROC анализ, показващ нива на чувствителност и специфичност, оценихме стойностите на КГ-спешен прием за откриване на диабет. При прагова стойност (cut off) на КГ-спешен прием  $>7,4$  се наблюдава най-добра комбинация от чувствителност (91,7%) и специфичност (67,9%). Площта под ROC-кривата е 0,82 (area under the ROC=0,82; SE 0,06; 95% CI 0,698÷0,953;  $p=0,001$ ), (Фиг.25). Отново при прагова стойност (cut off) на КГ-спешен прием  $>7,4$  се наблюдава най-добра, макар и по-ниска комбинация от чувствителност (75%) и специфичност (75%) за откриване на диабет и НГТ. Площта под ROC-кривата е 0,76 (area under the ROC=0,76; SE 0,076; 95% CI 0,60-0,88;  $p=0,0006$ ), (Фиг. 26). При прагова стойност на КГ-спешен прием  $>6,4$  mmol/L се установи най-добрата комбинация от чувствителност и специфичност за откриване на гликемични нарушения -диабет и предиабет. Площта под ROC-кривата е 0,75 (area under the ROC= 0,75; SE 0,09; 95% CI 0,57-0,92;  $p=0,0006$ ).

**Фиг. 25.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на КГ-спешен прием за откриване на диабет



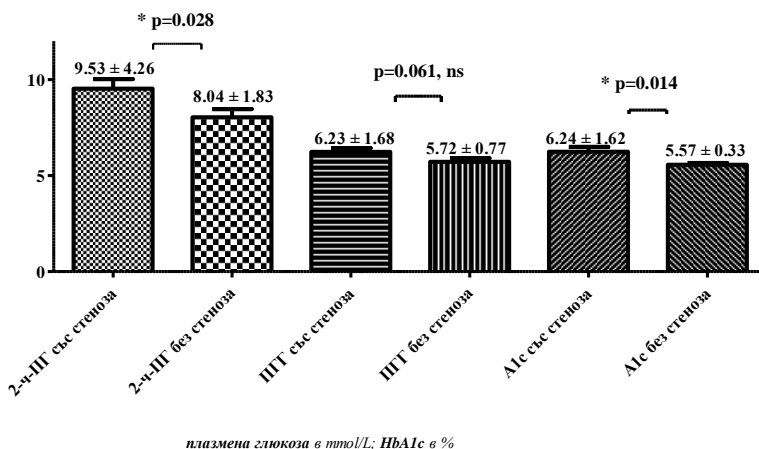
**Фиг. 26.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на КГ-спешен прием за откриване на диабет и НГТ



### 2.3 Гликемични показатели и засегнати съдове (сигнификантна стеноза $\geq 50\%$ )

Лицата със значима коронарна стеноза ( $\geq 50\%$ ) показаха достоверно по-високи нива на 2-ч-ПГ и HbA1c спрямо тези без значима такава. Макар че, ПГГ при тези с налична стеноза беше по-висока, разликата не достигна статистическа значимост. Двете групи показаха сходна възраст ( $58.15 \pm 8.97$  c/y  $58.11 \pm 7.95$ ), коремна обиколка ( $105.5 \pm 9.7$  c/y  $104.1 \pm 11.4$ ), ВМІ ( $29.25 \pm 5.65$  c/y  $30.05 \pm 4.47$ ) и КГ при приемане ( $6,81 \pm 1,98$  c/y  $6,45 \pm 2,25$ ) и липидни показатели ( $p > 0.05$  за всички). Фиг. 27.

**Фиг. 27.** ПГГ, 2-ч-ПГ и HbA1c при лицата със значима стеноза (>50%) и без значима стеноза



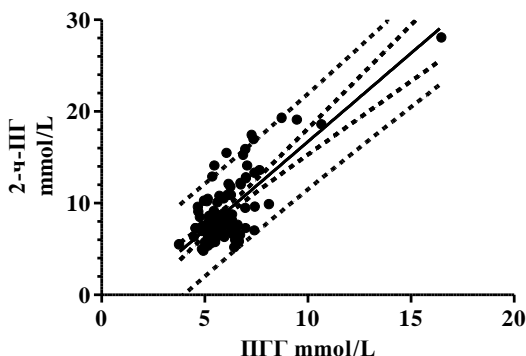
### 3. ПГГ, 2-ч-ПГ, HbA1c и предсказване на 2-ч-ПГ

3.1. ПГ на 2<sup>ри</sup> час показва силна права корелация с ПГГ, HbA1, както и с глюкозното покачване в хода на ОГТТ. От друга страна ПГГ силна положителна корелация с нивото на HbA1. Не се наблюдава значима корелация между глюкозните показатели и възрастта, КО или ИТМ (Таблица 7, Фиг.28).

**Таблица 7:** Корелационни коефициенти между ПГГ, 2-ч-ПГ, Δглю и A1c

	2-ч-ПГ	ПГГ	HbA1c
ПГГ	r = 0,76; p < 0,0001	–	–
Δглю	r = 0,94; p < 0,0001	r = 0,49; p < 0,0001	r = 0,55; p < 0,0001
HbA1c	r = 0,75; p < 0,0001	r = 0,88; p < 0,0001	–
възраст	r = 0,14; ns	r = 0,02; ns	r = -0,02; ns
ВМІ	r = 0,11; ns	r = 0,16; ns	r = -0,03; ns

**Фиг. 28.** Корелация между 2-ч-ПГ и ПГГ



3.2. Отчитайки влиянието на ПГГ и HbA1c върху 2-ч-ПГ, чрез многофакторен линеен регресионен анализ се намери формулата за предсказване на 2-ч-ПГ (оценена 2-ч-ПГ) от стойността на ПГГ (mmol/l) и HbA1 (%). Таблица 8.

Оценената 2-ч-ПГ =  $1,8 \times \text{ПГГ} + 0,331 \times \text{HbA1} - 4,053$ . Оценената 2-ч-ПГ показва силна права корелация с измерената 2-ч-ПГ ( $r=0,82$ ;  $p<0,0001$ ).

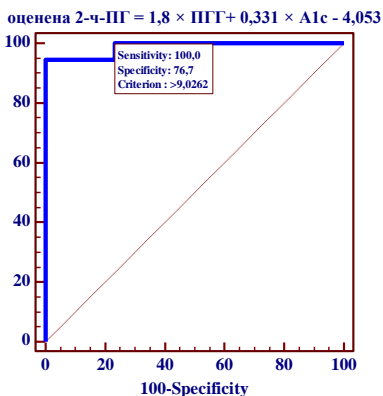
**Таблица 8:** Многофакторен регресионен анализ: зависима променлива 2-ч-ПГ; независими променливи ПГГ и HbA1

	<b>В коефициент</b>	<b>p</b>	<b>95% CI</b>
<b>Константа</b>	-4,053	0.007	-6.929 ÷ -1.177
<b>ПГГ</b>	1,800	0.000	1.033 ÷ 2.567
<b>HbA1c</b>	0,331	0.497	-0.638 ÷ 1.299

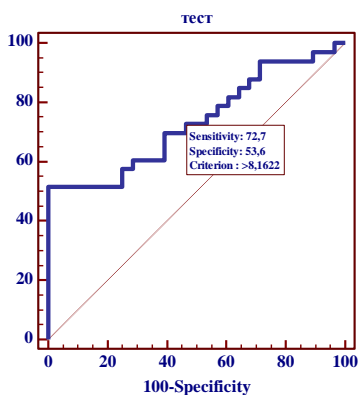
3.3. Чрез ROC анализ, оценихме стойностите на оценената по формула 2-ч-ПГ за откриване на диабет. При прагова стойност на оценената 2-ч-ПГ > 9,02 се наблюдава най-добра комбинация от чувствителност (100%) и специфичност (76,7%) за откриване на

диабет. Площта под ROC-кривата е 0,987 (area under the ROC=0,987; SE 0,01; 95% CI 0,96 ÷ 1,01; p<0.0001), (Фиг. 29). При прагова стойност на оценената по формула 2-ч-ПГ > 8,16 се наблюдава най-добра комбинация от чувствителност (72,7%) и специфичност (53,6%) за откриване на диабет и НГТ. Площта под ROC-кривата е 0,73 (area under the ROC=0,73; SE 0,06; 95% CI 0,61 ÷ 0,84; p=0.0003), (Фиг. 30).

**Фиг. 29.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на оценената по формула 2-ч-ПГ за откриване на диабет



**Фиг 30.** ROC-крива, показваща чувствителност и специфичност на оценената по формула 2-ч-ПГ за откриване на диабет и НГТ



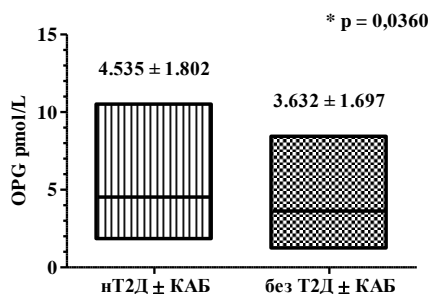
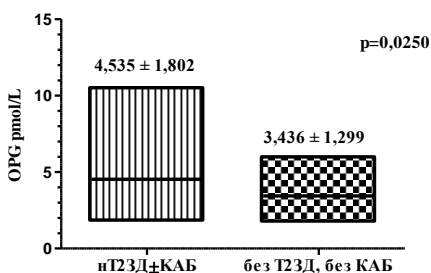
3.4. Комбинация от  $A1c > 5,75$  и формула  $> 9,02$  за откриване на диабет даде чувствителност от 94,4%, специфичност 58,14%, позитивна предсказваща стойност (PPV) 48,57% и негативна предсказваща стойност (NPV) 96,15%. Тя не се оказа по-ефективна от използването само на оценената по формула 2-ч-ПГ за скрининг на диабет сред пациенти с проведена  $KA \pm PCI$ , а по-скоро достатъчно ефективна за отхвърляне на такъв.

#### 4. Нива на серумен остеопротегерин (сОПГ)

4.1. Нивата на сОПГ са значимо по-високи при мъже с новооткрит Т23Д (n=46) (независимо от наличието на КАБ) спрямо здрави мъже без диабет и известна КАБ (контроли 1; n=17),  $p=0,02$  (Фиг.31). При добавяне към здравите контроли на нормогликемични мъже с установена КАБ (n=28; контроли 2), сОПГ при мъжете с нТ23Д остава значимо по-висок ( $p=0,036$ ). (Фиг.32)

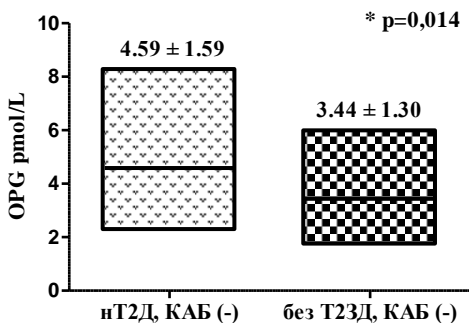
**Фиг. 31.** сОПГ между мъже с нТ23Д±КАБ и здрави мъже, без диабет и КАБ

**Фиг. 32.** сОПГ между мъже с нТ23Д±КАБ и мъже, без диабет±КАБ



4.2. Нивата на сОПГ са значимо по-високи специално при групата с нТ23Д и без КАБ спрямо здрави контроли ( $p=0,014$ ). Фиг.33, Таблица 15

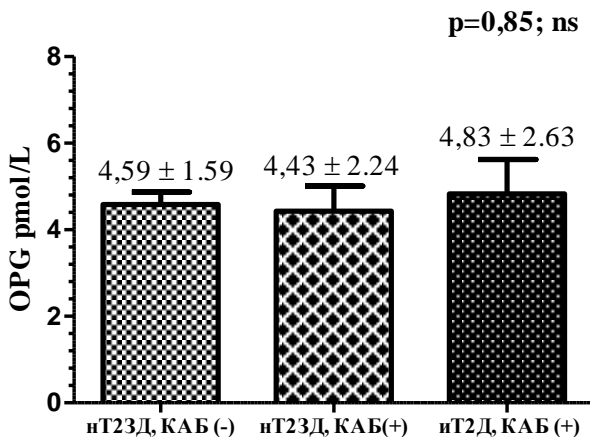
**Фиг. 33.** сОПГ между лица с нТ23Д, КАБ (-) и здрави мъже, без диабет и КАБ





4.3. При сравнение нивата на сОПГ при мъжете с нТ2Д: КАБ(+) и КАБ(-) и мъжете с известен Т2Д (давност от 2 до 24 год.) не се установиха значими различия между групите ( $p>0,05$ ). Фиг. 34, Таблица 9

**Фиг. 34.** сОПГ между двете групи с нТ23Д (КАБ +, КАБ-) и лица с известен Т23Д



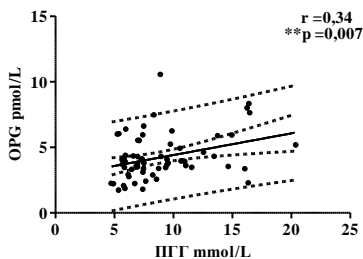
**Таблица 9:** медиана, минимални и максимални стойности в групите

	нТ2Д, КАБ (-)	нТ2Д, КАБ (+)	нТ2Д, КАБ (+)
n	31	15	11
Minimum	2,240	1,758	2,730
25% Percentile	3,420	3,471	3,230
Median	4,045	3,925	4,001
75% Percentile	5,840	5,490	5,750
Maximum	8,290	10,52	11,74

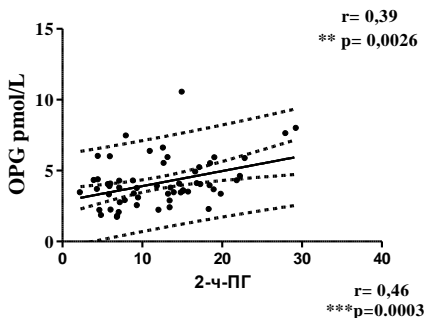
4.4. При анализа на всички изследвани, сОПГ показва права корелация с глюкозните параметри: ПГГ ( $r=0,34$ ;  $p=0,007$ ), 2-ч-ПГ ( $r=0,39$ ;  $p=0,003$ ),  $\Delta$  глю ( $r=0,37$ ;  $p=0,0045$ ) и HbA1c ( $r=0,46$ ;  $p=0,0003$ ). Не се установи значима връзка с КО, ИТМ, НОМА-IR ( $p > 0.05$ ). От

липидните показатели, ОПГ се свързва обратно с ТГ ( $r = -0,34$ ;  $p=0,026$ ). Фиг.35-37

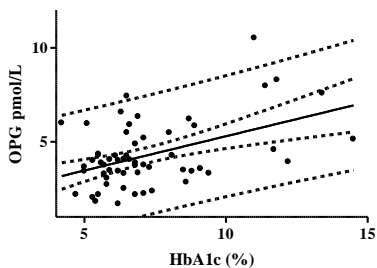
**Фиг. 35.** Връзка между сОПГ и ПГГ



**Фиг. 36.** Връзка между сОПГ и 2-ч-ПГ



**Фиг. 37.** Връзка между сОПГ и HbA1c



4.5. При анализиране поотделно на новооткритите диабетици с и без установена КАБ, сОПГ показва корелации с различни метаболитни показатели. В групата без известна КАБ, сОПГ показва сходни корелации с гликемичните показатели. В групата с установена КАБ, показва по-силна връзка с ПГГ и А1с, и КО и висока отрицателна връзка с ТГ. (Таблица 10, Таблица 11)

**Таблица 10:** корелация на сОПГ с различни показатели при мъже с нТ2Д с/без известна КАБ

	нТ2Д, КАБ (-)	нТ2Д, КАБ (+)
<b>ПГГ</b>	<b>r 0,34 ; p 0,019</b>	<b>r 0,46; p 0,007</b>
<b>2-ч-ПГ</b>	<b>r 0,39; p 0,0099</b>	<b>r 0,38; p 0,032</b>
<b>Δглю</b>	<b>r 0,42; p 0,005</b>	<b>r 0,29; p 0,10</b>
<b>НbA1c</b>	<b>r 0,40; p 0,006</b>	<b>r 0,51; p 0,005</b>
<b>КО</b>	<b>r -0,14; p 0,38</b>	<b>r 0,49; p 0,017</b>
<b>ТГ</b>	<b>r - 0,27; p 0,15</b>	<b>r -0,68;p 0,0049</b>

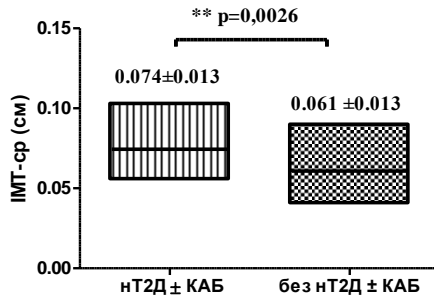
**Таблица 11:** Сравнение на показателите при КАБ (+) и КАБ (-) мъже с нТ2Д

	нТ2Д, КАБ (+); n=15	нТ2Д, КАБ (-); n=31	p
<b>възраст</b>	61,47 ± 8,13	53,23 ± 7,85	0,002
<b>ПГГ</b>	8,31 ± 2,53	11,14 ± 3,59	0,009
<b>2-ч-ПГ</b>	14,73 ± 5,22	15,12 ± 5,38	0,82
<b>НbA1c</b>	7,92 ± 2,52	8,007 ± 2,11	0,91
<b>ВМІ</b>	29,70 ± 4,39	33,03 ± 3,89	0,02
<b>КО</b>	105,8 ± 13,26	111,5 ± 10,88	0,15
<b>ОХ</b>	4,84 ± 1,17	6,103 ± 1,56	0,01
<b>ТГ</b>	2,36 ± 1,78	2,898 ± 2,51	0,5
<b>LDL-C</b>	2,74 ± 0,87	3,056 ± 1,01	0,43
<b>HDL-C</b>	1,022 ± 0,294	1,127 ± 0,279	0,32
<b>non HDL-C</b>	3,82 ± 1,11	5,02 ± 1,49	0,049
<b>0'-инсулин</b>	8,76 ± 3,88	15,64 ± 11,09	0,12
<b>НОМА-IR</b>	1,26 ± 0,53	2,45 ± 1,63	0,09

*ОХ-общ холестерол; ТГ-триглицериди*

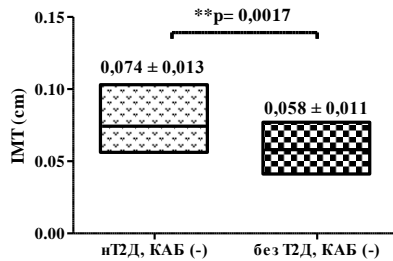
4.6. Каротидната ИМТ при мъжете с нТ2Д±КАБ е статистически по-висока при сравнение с мъже без Т2Д ±КАБ (контроли 2). (Фиг.38)

**Фиг. 38.** Каротидна ИМТ при мъже с нТ2Д±КАБ и контроли 2



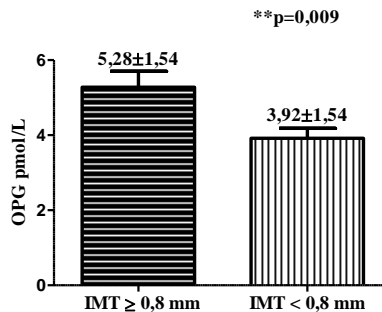
4.7. Каротидната ИМТ е значимо по-висока и при мъжете с нТ2Д, КАБ (-) спрямо здрави контроли (контроли 1). Фиг.39

**Фиг. 39.** : ИМТ между групите: нТ2Д, КАБ (-) и здрави контроли (контроли 1)



4.8. При разделяне на лицата според ИМТ над и под 0,8 мм. се оказа, че сОПГ е значимо по-висок при първата група. Фиг. 40

**Фиг. 40.** Серумен ОПГ при ИМТ над и под 0,8 мм.



4.9. При всички изследвани, установихме права корелация между ИМТ с глюкозните показатели и ВМІ. Не се намери връзка между ИМТ и липидните показатели (таблица 12). Парциалният корелационен анализ, коригиран за ПГГ, 2-ч-ПГ, НbA1c и ВМІ намери корелация на ИМТ само с 2-ч-ПГ и ВМІ. (таблица 13). При анализиране на лицата с нТ23Д и без известни ССЗ, ИМТ показва корелация с възрастта ( $r=0,47$ ;  $p=0,009$ ), 2-ч-ПГ ( $r=0,55$ ;  $p=0,004$ ), НbA1c ( $r=0,43$ ;  $p=0,02$ ), САН ( $r=0,45$ ;  $p=0,029$ ). Всички измервания на ИМТ показаха права корелация със сОПГ на 0 мин. и на 120 мин. по време на ОГТТ. Специално при мъжете с нТ23Д и без известна КАБ, ИМТ показва сходни корелации със сОПГ ( $r=0,48$ ;  $p=0,001$ ).

**Таблица 12:** корелационни коефициенти на ИМТ с гликемични показатели и сОПГ

	сОПГ 0'	сОПГ 120'	ВМІ	ПГГ	2-ч-ПГ	Δ глюкоза	НbA1c
<b>LCCA ср</b>	$r$ 0,46; $p$ 0,0017	$r$ 0,62 ; $p$ 0,0130	$r$ 0,23; $p$ 0,1574	$r$ 0,58 ; $p$ < 0,0001	$r$ 0,62; $p$ < 0,0001	$r$ 0,57; $p$ 0,0001	$r$ 0,59; $p$ < 0,0001
<b>LCCA max</b>	$r$ 0,41; $p$ 0,0053	$r$ 0,53 ; $p$ 0,0340	$r$ 0,28; $p$ 0,0880	$r$ 0,58; $p$ < 0,0001	$r$ 0,61; $p$ < 0,0001	$r$ 0,56; $p$ 0,0002	$r$ 0,57; $p$ 0,0001
<b>RCCA ср</b>	$r$ 0,35; $p$ 0,0184	$r$ 0,52; $p$ 0,0364	$r$ 0,37; $p$ 0,0192	$r$ 0,42; $p$ 0,0044	$r$ 0,49; , $p$ 0,0012	$r$ 0,52; $p$ 0,0006	$r$ 0,59; $p$ < 0,0001
<b>RCCA max</b>	$r$ 0,37; $p$ 0,0133	$r$ 0,43; $p$ 0,0925	$r$ 0,399; $p$ 0,0108	$r$ 0,42; $p$ 0,0049	$r$ 0,49; $p$ 0,0013	$r$ 0,45; $p$ 0,0032	$r$ 0,49; $p$ 0,001
<b>CCA ср</b>	$r$ 0,48; $p$ 0,0007	$r$ 0,60 ; $p$ 0,0108	$r$ 0,35 ; $p$ 0,0258	$r$ 0,53; $p$ 0,0002	$r$ 0,63; $p$ < 0,0001	$r$ 0,62; $p$ < 0,0001	$r$ 0,64; $p$ < 0,0001

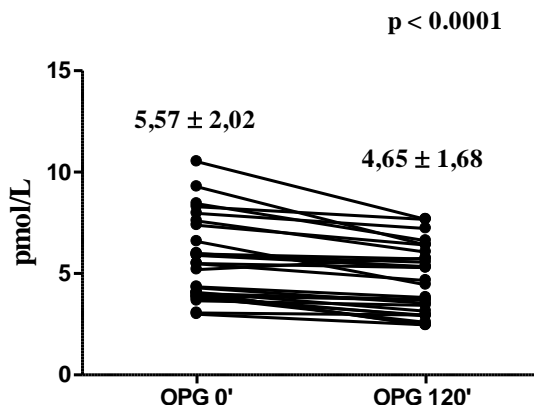
**Таблица 13:** Сравнение на корелационните коефициенти при общия и парциален корелационен анализ, коригиран за ПГГ, 2-ч-ПГ, НbA1c и ВМІ.

	<b>г, р</b>	<b>г, р*</b>
<b>НbA1c</b>	$r$ 0,64; $p$ < 0,0001	$r$ 0,12; $p$ 0,50
<b>ПГГ</b>	$r$ 0,53; $p$ 0,0002	$r$ -0,24; $p$ 0,18
<b>2-ч-ПГ</b>	$r$ 0,63 ; $p$ < 0,0001	<b><math>r</math> 0,47; <math>p</math> 0,0054</b>
<b>ВМІ</b>	$r$ 0,35 ; $p$ 0,0258	<b><math>r</math> 0,50; <math>p</math> 0,0028</b>

*г,р (общ корелационен анализ); г,р\* (парциален корелационен анализ, коригиран за останалите показатели)*

4.10. Динамични промени на ОПГ: сОПГ намалява значимо на 2 ч. след глюкозно обременяване спрямо изходната стойност (фиг. 41, таблица 26). Установихме права корелация на 120'-ОПГ с ПГГ, 2-ч-ПГ и НbA1c, но не и с инсулина на 0 или 120 мин. (Таблица 27) Не намерихме разлики в промяната на ОПГ спрямо лицата с нТ23Д или здравите контроли ( $0,93 \pm 0,85$  спрямо  $0,74 \pm 0,53$ ;  $p=0,5$ ).

**Фиг. 41.** Нива на сОПГ: изходно и на 2ри час в хода на ОГТТ



**Таблица 14:** корелационни коефициенти между 120'-ОПГ, биохимични показатели и възрастта

	<b>r</b>	<b>p</b>
ПГГ	0,61	0,003
2-ч-ПГ	0,57	0,007
делта глю	0,52	0,014
НbA1c	0,71	0,0003
възраст	0,53	0,013
0'-инсулин	-0,22	0,5
120'-инсулин	-0,06	0,8

**Таблица 15:** Характеристика на нТ23Д, КАБ (-) и здрави контроли

	<b>нТ23Д (n=31)</b>	<b>здрави контроли (n=17)</b>	<b>p</b>
<b>възраст (год.)</b>	53,2±7,8	53,8±7,1	0,8
<b>ВМІ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33,0±3,9	31,0±3,0	0,1
<b>КО (см)</b>	111,5±10,9	107,0±9,0	0,2
<b>ПГГ (mmol/L)</b>	10,7±3,1	5,8±0,5	< 0,0001
<b>2-ч-ПГ (mmol/L)</b>	14,96±5,43	5,68±1,45	< 0,0001
<b>НbA1c (%)</b>	7,77±1,73	5,43±0,40	< 0,0001
<b>ОХ (mmol/L)</b>	6,14±1,59	6,82±1,50	0,3
<b>ТГ (mmol/L)</b>	2,88±2,57	2,45±1,06	0,6
<b>LDL-C (mmol/L)</b>	3,06±1,01	4,60±1,22	0,002
<b>HDL-C (mmol/L)</b>	1,13±0,29	1,12±0,24	0,9
<b>каротидна ІМТ (mm)</b>	0,7±0,1	0,6±0,1	0,02
<b>инсулин на гладно (μU/ml)</b>	15,6±11,1	11,0±5,1	0,2

## ОБСЪЖДАНЕ

### Новоотрити гликемични нарушения при пациенти с проведена КА

#### *Разпространение на новоотрити гликемични нарушения при лица с проведена КА, поради подозирана или установена КАБ*

Установихме, че новоотритите гликемични нарушения се срещат при над половината (**64,6%**) от пациенти с проведена КА  $\pm$  PCI и всъщност са по-чести отколкото нормогликемията. Новоотрит T23D се наблюдава при **26.0%**, НГТ при **28.1%**, НГГ при **10.4%**, а нормален ГТ едва при 35.42% от изследваната популация. Нашите резултати са в съответствие с публикуваните данни за широкото разпространение на недиагностицирания абнормен ГТ, когато е определян чрез ОГТТ при пациенти с КАБ, независимо от разликата в размера на проучванията. Например в *China Heart Survey*, нТ23Д е наблюдаван при 26,9%, а нарушена глюкозна регулация при 37,3% от лицата. Bartnik и колектив намират, че 36% са с нарушена глюкозна регулация, а 22% са с нТ23Д при пациенти, приети по спешност поради КАБ. Други автори при изследване на лица, провели планова КА, установяват в 23% нТ23Д.

При сравняване на относителния дял на новоотритите гликемични нарушения, класифицирани според стойностите на ПГГ и 2-ч-ПГ (ОГТТ) или само по стойността на ПГГ установихме, че категорията НГТ изчезва, а делът на нТ23Д намалява. Причината за това е преразпределяне на лицата с НГТ и диабет, постигнал изолирано критериите на 2<sup>ри</sup> час, в групите с НГГ и нормален ГТ. Това води до фалшиво увеличаване както на категорията НГГ, включваща на практика лица с НГТ и диабет, така и на категорията „нормален ГТ“, включваща допълнително лица с НГТ и по-малко с диабет. По този начин относителният дял на лицата с нормален ГТ нараства с 24% и на практика формира група с псевдонормален ГТ. Разпространението на преди това неизвестна хипергликемия след



глюкозно натоварване при пациенти, провели КА надхвърля 60%, а тежестта ѝ се свързва тясно с бъдещи СС-инциденти. Ние намерихме, че хипергликемията на 2<sup>ра</sup> час се наблюдава при 52.1% от изследваната от нас популация. Освен това, 48.1% от лицата с НГТ показват ПГГ в нормални граници (<5,6 mmol/L), а около 1/3 от диабетците са постигнали изолирано диагностичния критерий за 2<sup>ра</sup> час. Следователно, използването единствено на ПГГ води не само до подценяване на реалната честота на нарушения глюकोзен метаболизъм, но и неточно класифициране. Ние не установихме значими различия във възрастта, липидните показатели, ВМІ и КО между трите категории нарушен глюкозен метаболизъм. Трябва да се отбележи, че повечето пациенти провеждаха антихипертензивна и липидопонижаваща терапия до прицелни стойности на АН и липидните показатели, което е вероятно обяснение за липсата на различия. *Okosiete и съвт.* също не намират значими разлики във възрастта, пола, АН и липидните показатели между групите с абнормен глюкозен метаболизъм при изследване на пациенти с ОКС.

Ние приложихме ОГТТ скоро след дехоспитализацията без по-късно потвърждение, но наличните данни сочат, че определянето на гликемичния статус при пациенти с ОМИ и то по време на пролежаването е надеждно и възпроизведимо по-късно. Глюкозните показатели, определени 3-10 дни след дехоспитализацията в нашето изследване, не показаха значими разлики между спешния и плановия прием, което отхвърли възможността стреса при спешния прием да е повлиял на гликемичните показатели, определени по-късно.

### ***Гликемични показатели при лица със и без значима стеноза***

Известно е, че глюкозните нива на 2<sup>ра</sup> час след ОГТТ са мощен предсказващ фактор за СС-риск, независимо от ПГГ, HbA1c и добре известните други рискови фактори. Проучването DECODE демонстрира, че връзката между гликемията и СС-риск започва при КГ още в нормални граници и нараства линейно. В нашето изследване, пациентите със значима коронарна стеноза ( $\geq 50\%$ )

показаха достоверно по-високи нива на 2-ч-ПГ и HbA1c спрямо тези без значима такава, при сходни нива на ПГГ, възрастта, КО, ВМІ и липидни показатели.

Известно е, че при лица с проведена КА, както НГТ, така и изолирано диагностицирания на 2<sup>PM</sup> час диабет, са силно и независимо свързани с коронарната атеросклероза. В нашето проучване, средната стойност на 2-ч-ПГ при лицата без достигната значима стеноза беше 8,04 mmol/L, която попада в диапазона за хипергликемия на 2<sup>PM</sup> час. Тези лица са в по-ранен етап на коронарното заболяване и това е възможна причина за повишените средни стойности на 2-ч-ПГ. Интересно, дори в рамките на нормалния ГТ, само 2-ч-ПГ беше значимо по-висока при нормогликемичните лица с проведена КА спрямо здрави контроли, съпоставими по пол и възраст. Противоположно на това, ПГГ и HbA1c показаха сходни нива при двете групи. Публикуваните резултати, посочват, че нормогликемични лица, при които 2-ч-ПГ не се връща до нивото на ПГГ в хода на ОГТТ имат повишен риск от ССЗ, което може да обясни и намерените от нас резултати. Действително, в нашето проучване нормогликемичните лица, с проведена КА поради КАБ не са успели да понижат концентрациите на 2-ч-ПГ до тези на ПГГ за разлика от здравите контроли.

### ***КГ при хоспитализация (приемане) и връзка с гликемичните показатели, определени по-късно***

В общия анализ, КГ при приемане в болница достигна значимо по-високи стойности при лицата с нТ23Д спрямо тези с предиабет и нормален ГТ. За разлика от това, групите с предиабет и нормален ГТ показаха сходни нива. Подобно на наблюдението при общия прием, КГ при спешно приемане беше значимо различна само при лицата с нТ23Д. В нито един от анализите не намерихме значима разлика в нивата на КГ при спешно приемане между групите с предиабет и нормален ГТ.

Проучването HORIZONS-AMI (2012) намира, че хипергликемията при хоспитализация е независим предиктор както за ранната, така и за

късната смъртност, като КГ при приемане 8,28 mmol/L специално при лицата без известен диабет притежава най-добра предсказваща стойност. В нашето изследване, средната КГ при спешния прием на тези с нТ23Д беше 9,55 mmol/L, а специално при нТ23Д, постигнал изолирано критерия на 2 ч. (ОГТТ)-10,4 mmol/L.

Въпреки че, самостоятелната способност на КГ при приемане за диагноза на диабета е ограничена, възможността ѝ да отдиференцира лицата, при които е необходимо провеждането на ОГТТ, т.е. се използва като скринингов метод би било изключително ценно. Ние установихме, че оптималната стойност на КГ при спешен прием, за откриване на Т23Д е  $>7,4$  mmol/L, която показва комбинация от 91,7% чувствителност и 67,9% специфичност, а за откриване на диабет и НГТ пак в същата прагова стойност имаше чувствителност 75% и специфичност 75%. Кръвна глюкоза при спешния прием  $> 6,4$  mmol/L показва оптимални показатели за откриване на гликемично нарушение (предиабет и диабет). *Чернева и съавт.* например намират, че гликемията при приема  $>7,6$  mmol/L може да диагностицира предиабет или нТ23Д на първата година при пациенти с ОКС. Допълнително, установихме корелации между КГ при приемане и различни, предимно гликемични показатели, като наблюдавахме разлики и според вида на хоспитализацията. Така например, КГ при спешно приемане показва, най-силна права връзка с 2-ч-ПГ, която беше още по-изразена специално при лицата с изолиран на 2<sup>PM</sup> час Т23Д и иНГТ. Допълнително при сравняване по двойки на стойностите на КГ при спешен прием и тази на 2-ч-ПГ, определена по-късно, установихме, че 2-ч-ПГ е значимо по-висока. Поради установената от нас по-добра корелация на КГ- при спешен прием с тази на 2<sup>PM</sup> час-ПГ (ОГТТ), очакването на по-висока стойност на 2-ч-ПГ (ОГТТ), както и това, че над половината от пациентите с КАБ показват хипергликемия на 2<sup>PM</sup> час, то за отхвърляне на гликемично нарушение, при стойност на КГ при спешен прием  $> 7,4$  mmol/L, изглежда по-подходящо провеждането на ОГТТ. При планов прием, КГ при приемане показва най-добра положителна корелация с ПГГ и HbA1c. При планова

хоспитализация, обикновено първата изследвана КГ отговаря на правилата за изследване на ПГГ и може би това обяснява по-добрата връзка по между им. Прави впечатление, че КГ при планово приемане се свързва обратно с инсулинемията на 2<sup>ри</sup> час, докато при спешно приемане се асоциира положително с възрастта. В условията на спешност, КГ не показва зависимост от инсулинемията, вероятно поради високите нива на стресовите контраинсуларни хормони. *Bronisz и съавт.* намират например, че високата концентрация на кортизола при хоспитализация поради ОМИ е независим предиктор на стресовата хипергликемия. От друга страна, КГ при спешно приемане показва нарастване с напредване на възрастта, друг фактор, който влошава глюкозния метаболизъм. Съществуват доказателства, че по-младите пациенти (<60 год.) поддържат нормални глюкозни нива дори в стресови условия, за разлика от по-възрастните пациенти.

Някои проучвания изследват различни, алтернативни на ОГТТ методи за откриване на НГТ. *Kondo и колектив* (2013) използват ПГГ и HbA1c за да оценят 2-ч-ПГ чрез формула, без да се провежда ОГТТ. Авторите предлагат оценената 2-ч-ПГ да се използва като скринингов метод за НГТ, като стойността 7,8 дава над 80% чувствителност.

В нашето проучване, 2-ч-ПГ показва силна права корелация с ПГГ и HbA1c. Отчитайки влиянието на ПГГ и HbA1c върху 2-ч-ПГ, чрез многофакторен регресионен анализ намерихме формула за оценка на 2-ч-ПГ (оценена 2-ч-ПГ) от стойността на ПГГ (mmol/l) и HbA1c (%). Оценената 2-ч-ПГ =  $1,8 \times \text{ПГГ} + 0,331 \times \text{A1c} - 4,053$ , показва силна права корелация с действително измерената 2-ч-ПГ. Стойността на оценената 2-ч-ПГ > 9,026 показва изключително добра комбинация от чувствителност (100%) и специфичност (76,7%) за откриване на диабет, а при стойност >8,16 се наблюдава оптимална комбинация от чувствителност (72,7%) и специфичност (53,6%) за откриване на диабет и НГТ.

Трябва да подчертаем, че предлагаме прагови стойности на изчислената от нас по формула 2-ч-ПГ, които да послужат като скринингов метод за търсене на диабет и/или НГТ сред пациенти с

КАБ, а не да се изчислява актуалната стойност на 2-ч-ПГ в хода на ОГТТ.

### ***A1c и новооткрити гликемични нарушения***

Установихме значимо по-висок HbA1c при лицата с нТ2ЗД спрямо тези с предиабет, но групата с предиабет и нормален ГТ не показва достоверна разлика. Праговата стойност на HbA1c >5,75 показва оптимална комбинация от чувствителност (94,4%) и специфичност (67,4%) за откриване на диабет, а HbA1c >5,65 показва оптимална комбинация от чувствителност (81,8%) и специфичност (64,3%) за откриване на диабет и НГТ при пациенти с проведена КА. *Танкова и съвт.* посочват прагова стойност за диагноза на диабета 6,1%, с чувствителност 86% и специфичност 92%. Намерената от нас прагова стойност на HbA1c за откриване на лица с диабет е по-ниска, със значително по-ниска специфичност и малко по-висока чувствителност. Предвид широкото разпространение на гликемичните нарушения сред коронарно-болни пациенти ние целяхме определяне на прагова стойност по-скоро за скрининг, а не за диагноза, което е вероятно обяснение за намерената от нас по-ниска оптимална стойност.

### **Серумни нива на ОПГ при мъже с новооткрит тип 2 диабет**

#### ***Нива на ОПГ при мъже с нТ2ЗД и здрави контроли***

Намерихме значимо повишени нива на сОПГ при мъже с нТ2ЗД, установен чрез скрининг, спрямо мъже без диабет. Освен това, сОПГ беше значимо по-висок специално при мъжете с нТ2ЗД без известни ССЗ спрямо здравите контроли. Нашите резултати потвърдиха и съобщените от други автори по-високи циркулиращи нива на ОПГ при диабетичи. Трябва да се отбележи, че повечето проучвания, включват лица с известен Т2ЗД, с различна диабетна давност, и са изключително малко публикациите специално при мъже с нТ2ЗД. Установеният от нас по-висок сОПГ при мъже с нТ2ЗД и без известни макроаскуларни заболявания ни дава основание да предположим, че нарастването в нивата му се случва рано в хода на диабетното

заболяване. Освен това не открихме значима разлика в сОПГ между мъжете с новооткрит или известен диабет, като нашите резултати са съответни на други проучвания, които не намират връзка с диабетната давност. По наше знание има едно проучване, сравняващо сОПГ между мъже с новоткрит абнормен глюкозен метаболизъм, установен при скринингово изследване и здрави контроли (O'Sullivan, 2013). Серумният ОПГ е по-висок при първите, но 28.9 % от тях са с известно макроваскуларно заболяване, като не се знае дали тази разлика в ОПГ-нивата се запазва при изключването им.

Двете групи с нТ2ЗД, независимо от наличието или липсата на известна КАБ, показаха сходен сОПГ. Макар че повечето данни посочват разлики в нивата между диабетици със и без КАБ, липсват данни специално сравняващи лица още при откриването на диабета, при това при скринингово изследване. Скорошно проучване намира, че плазменият ОПГ е по-висок при лицата с каротидна атеросклероза, а липсва разлика в нивата му между диабетици с и без миокардна исхемия. Въпреки, че циркулиращият ОПГ се свързва със ССЗ, все още не се знае точния източник на повишените му нива. Намерените различни асоциации на циркулиращия ОПГ с различни прояви на ССЗ не могат да се принесат автоматично при лицата с нТ2ЗД, установен чрез активно търсене. Освен това пациентите с доказана КАБ провеждаха стандартна статинова терапия, която също би могла да повлияе на ОПГ-нивата и да е възможна причина за липсата на различия спрямо групата без КАБ. Наличните данни са доста противоречиви за влиянието на статиновото лечение върху циркулиращия ОПГ - в едни случаи го понижава, в други повишава, и дори се наблюдава различен ефект при различните препарати.

### ***ИМТ на общите каротидни артерии-връзка с глюкометаболитни показатели и сОПГ***

Измерването на каротидната ИМТ е общоприет изследователски метод за откриване на субклинично ССЗ, а повишената ИМТ е добър предиктор за бъдещи ССЗ и СС-смъртност. В нашето проучване

установихме значимо по-висока ИМТ при мъжете с нТ23Д спрямо мъжете без диабет, като и в двете групи бяха включени лица както със, така и без известна КАБ. Каротидната ИМТ беше и значимо по-висока специално при мъжете с нТ2Д и без известна КАБ, спрямо здрави контроли без диабет. Допълнително намерихме права корелация на ИМТ с гликемичните показатели и ВМІ, а парциалният корелационен анализ показва права зависимост между ИМТ само с 2-ч-ПГ и ВМІ. *Temelkova-Kurktschiev и съавт.*, намират, че от всички гликемични параметри, ПГ на 2<sup>ра</sup> ч. и глюкозните екскурзии са най-силно свързани с каротидната ИМТ при лица с риск от диабет и при лица в ранен диабетен стадий. Всички измервания на ИМТ показваха права зависимост със сОПГ, който беше и значимо по-висок при налична ИМТ $\geq$ 0,8mm. *Ishiyama и съавт.* също установяват положителна зависимост между ИМТ и сОПГ при диабетици без известни ССЗ, макар, че изследваните са със сравнително дълга диабетна давност, провеждащи включително инсулиново лечение. Не са ни известни до момента данни за връзката на сОПГ с ИМТ специално при мъже със скрининг-половен Т23Д и без анамнеза за ССЗ за да можем да съпоставим нашите резултати с тези на други изследователи. Въпреки, че ролята на ОПГ в развитието на диабетната макроангиопатия е все още неясна, намерената в настоящото проучване връзка между сОПГ и каротидната ИМТ ни дава основание да предположим, че съдовите промени може да участват в регулацията му или ОПГ да е важна регулаторна молекула в развитието на съдова дисфункция рано в хода на диабетната еволюция.

### ***сОПГ и глюкозни и метаболитни параметри***

При всички изследвани, сОПГ показва права зависимост с глюкозните параметри- ПГГ, 2-ч-ПГ,  $\Delta$  глю и HbA1c. Това е в съответствие с едни и противоположно на други проучвания, които установяват отрицателна зависимост. Разлики се откриват и във вида на изследваните популации - например ОПГ се свързва негативно с глюкозата на гладно при обезни, но нормогликемични лица и

положително при тип 2 диабетици. Въпреки намерената асоциация между ОПГ и постпрандиалната гликемия при пациенти с Т2ЗД, данните са все още изключително малко. Така например нивата на ОПГ се свързват положително с 2-ч-ПГ (ОГТТ) при изследване на жени с предходен гестационен диабет. Интересно, установихме различни корелации между сОПГ и метаболитните показатели при отделно анализиране на мъжете със и без известна КАБ, което ни дава основание да предположим, че регулацията му при мъже с нТ2ЗД се различава при наличие на ССЗ.

Ние не установихме връзки на сОПГ с НОМА-IR, инсулина на гладно, АН, общия холестерол, LDL-C и HDL-C като нашите резултати са съответни на тези, при изследване на лица с новооткрит абнормен глюкозен толеранс. От липидните показатели, ОПГ показва обратна корелация с ТГ. Публикувани са разнопосочни данни по отношение на корелацията на ОПГ с различни СС-рискови фактори като възраст, АН, липидните показатели, ВМІ и НОМА-IR.

### *Динамични промени на сОПГ*

При сравняване по двойки на концентрациите на сОПГ, измерени на 0 мин. и 120 мин., установихме значима супресия в нивата на сОПГ след глюкозно обременяване, което ни дава основание да заключим, че бързите гликемични промени повлияват регулацията на ОПГ. Не намерихме разлики в понижението спрямо лицата с нТ2ЗД или здравите контроли. Супресия на плазмените ОПГ-нива в хода на ОГТТ е наблюдавана също при пациенти с морбидно затлъстяване с/без глюкозен интолеранс и здрави контроли, беа да са намерени разлики в понижението на ОПГ между групите.

Резултатите от нашето проучване ни дават основание да предположим, че повишението на сОПГ настъпва рано в хода на диабетната еволюция, в чиято регулация участват гликемичните показатели, както и най-ранни промени в съдовата патофизиология.



## ИЗВОДИ

1. В настоящото проучване установихме изключително висока честота на гликемични нарушения (64,6%) сред пациенти със скоро проведена КА, в голямата си част третирани с РСІ. Новооткрит Т2ЗД се намери при 26 %, НГТ при 28,1%, НГГ в 10,4% от изследваните. Нормален ГТ се установи само при 35,4% от тази популация
2. Над половината от пациентите с проведена КА±РСІ показват гликемични нарушения на 2<sup>ни</sup> час в хода на глюкозно обременяване, а 40,4% от лицата показват изолирани такива при ПГГ <6,1 mmol/L. При използване единствено на ПГГ за определяне на глюкозния статус, то не могат да се открият лицата с НГТ, които имат сходен бъдещ СС-риск както пациентите с нТ2ЗД.
3. Установихме, че пациентите със значима стеноза (>50%) показват по-висока 2-ч-ПГ и НbA1c спрямо тези без стеноза, при липса на достоверни различия в нивата на ПГГ. Дори лицата с нормален ГТ и проведена КА показват по-високи нива на 2-ч-ПГ спрямо здрави контроли. Това налага необходимостта от активно търсене за да се включат в комплексната оценка на рисковите фактори.
4. Намерихме формула, оценяваща 2-ч-ПГ при ОГТТ от стойностите на ПГГ и НbA1c :  $1,8 \times \text{ПГГ (mmol/L)} + 0,331 \times \text{A1c (\%)} - 4,053$ , която при стойност >9,02 може да се използва като високо-чувствителен скринингов метод за откриване на диабет (чувствителност 100%, специфичност 76,7%), а при стойност >8,2 за откриване на диабет и НГТ в подобна високо-рискова популация.
5. Определихме оптимална стойност на НbA1c >5,75% за откриване на диабет и >5,65 за откриване на диабет и НГТ специално при лица с проведена КА±РСІ.
6. Определихме оптимална стойност на КГ при спешен прием поради ОКС >7,4 mmol/L за откриване на диабет, което може да послужи при разработване на скринингови програми за гликемични нарушения, специално при пациенти с ОКС.

7. Установихме по-висока ИМТ при мъже със скрининг-половен нТ23Д и без известна атеросклероза спрямо здрави, съпоставими по възраст мъже.
8. Установихме повишени серумни нива на ОПГ при мъже с Т23Д, установен при скринингово изследване, които бяха без известна атеросклероза.
9. Установихме положителна асоциация между сОПГ и ранен маркер на атеросклероза.
10. Наблюдавахме динамични промени в сОПГ при глюкозно натоварване (ОГТТ).

## ПРИНОСИ

### Приноси с научно-теоретичен и научно-приложен характер

1. Според нашите знания, за първи път в страната се определя точното разпространение на гликемичните нарушения чрез прилагане на ОГТТ сред пациенти с проведена КА, в по-голямата си част третирани с РСІ
2. Въпреки необходимостта от провеждане на ОГТТ при изследваната популация предложихме високочувствителен метод (оценена по формула 2-ч-ПГ) за откриване на диабет и НГТ. Този скринингов метод се предлага за първи път в нашата страна, а в света е предложен по наше знание от единствен колектив и то не в такава популация.
3. Определихме оптимални стойности на HbA1c за откриване на диабет, самостоятелно или в комбинация с НГТ, които може да послужат при създаване на програми за скрининг и диагноза специално при лица с проведена КА±РСІ
4. Определихме оптимална стойност на КГ при спешен прием поради ОКС за откриване на диабет, самостоятелно или в комбинация с НГТ, което може да послужи при разработване на скринингови програми за гликемични нарушения, специално при пациенти с ОКС.
5. По наше знание за първи път в страната се изследва ранен маркер на атеросклероза (ИМТ) при мъже със скрининг-половен Т23Д.
6. За първи път в страната се изследват серумните нива на ОПГ при мъже със скрининг доловен Т23Д. Според нашите знания до момента има единични публикации в световен мащаб.
7. За първи път в страната се изследват връзките между серумните нива на ОПГ, гликемични показатели и ранен маркер на атеросклероза при мъже със скрининг доловен Т23Д.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основната цел на нашето проучване беше да определим серумните нива на ОПГ при мъже в ранната, субклинична фаза от диабетната еволюция, при които липсват известни сърдечно-съдови заболявания и да потърсим връзка при такива пациенти между сОПГ и маркери за субклинична атеросклероза. От друга страна целяхме да сравним ОПГ нивата не само със здрави лица, но и с тези при пациенти с предходно неизвестен диабет и налична КАБ. Поради това проведохме две скринингови програми за търсене на гликемични нарушения. Известно е, че диабетната еволюция има начална предклинична фаза до поява на симптомите, която остава скрита ако не се проведе целенасочено търсене. В този смисъл почти липсват данни за циркулиращите нива на ОПГ именно в тези ранни фази, както и асоциирането му с различни глюкометаболитни показатели и маркери за ранна съдова увреда. Ние успяхме да открием повишен сОПГ при мъже със скрининг-половен нТ2ЗД и липса на известни СС-усложнения спрямо здрави мъже без диабет. Резултатите ни дават основание да предположим, че увеличението на ОПГ-нивата настъпва рано в хода на диабетното нарушение, в чиято регулация участват гликемични и съдови промени.

От друга страна установихме, че специално при високо-рискови лица като тези с проведена КА и основно третирани с РСІ, гликемичните нарушения и особено тези на 2<sup>PM</sup> час след глюкозно обременяване са по-чести от нормалния глюкозен толеранс. Независимо, че ОГТТ е златен стандарт за класифициране на точния гликемичен статус при такива пациенти, предложихме различни скринингови методи като КГ при спешна хоспитализация поради ОКС, НbA1c и оценена чрез формула 2-ч-ПГ за търсене не само на диабет, но и на НГТ при изследваната популация. Ранното откриване на гликемичните нарушения би позволило включването им в комплексната оценка на рисковите фактори при пациенти с проведена ангиография и коронарна интервенция.

## **ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЯВИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **ПУБЛИКАЦИИ**

1. Бояджиева М, К.Христовоз. Остеопротегерин при диабетично-клинично значение, връзка с гликемичния контрол и възпалителни маркери. сп."Ендокринология", бр.3/2006, 141-148
2. Христовоз К, М. Бояджиева. Профилактика и лечение на тип 2 захарен диабет. Сп „MedInfo”, април № 04, 2010, стр.53
3. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev C, Yordanov R. Newly detected glucose disturbances in patients undergoing coronary angiography for known or suspected coronary artery disease. Scripta Scientifica Medica. 2013, 45 (3): 69-73
4. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev C, Yordanov R, Chervenkov T. High osteoprotegerin serum levels in newly diagnosed type 2 diabetic males without known coronary artery disease. Scripta Scientifica Medica. 2013, 45 (3): 65-68

### **УЧАСТИЯ В НАЦИОНАЛНИ КОНГРЕСИ**

1. Христовоз К, М. Бояджиева; Остеопротегерин при диабетично-сърдечно-съдов рисков маркер; сп. Ендокринология, suppl. 3, 2006
2. Бояджиева М, К. Христовоз, С. Латифян и съав. Скрининг за тип 2 захарен диабет и оценка на риска за развитието му, сп. Ендокринология, suppl. 3, 2006
3. Бояджиева М, К. Христовоз, П. Каратодорова. Хранителни навици свързани с повишен риск за тип 2 захарен диабет. VIII национален конгрес по хранене с международно участие., Варна, 17-19.05.2007
4. Христовоз К, М. Бояджиева; Лечение на затлъстяване при тип 2 захарен диабет, XII<sup>та</sup> Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008

5. Христов К, Х. Бохчелян, М. Петрова, П. Каратодорова, М. Бояджиева, М. Сидерова и др. Капаните на диабетната кетоацидоза, XII<sup>ти</sup> Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008
6. Христов К, Р. Маджов, П. Каратодорова, И. Красналив, М. Бояджиева, М.Христова; Клинична, лабораторна и патологоанатомична при три случая на незидиобластоза в зряла възраст, XII<sup>ти</sup> Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008
7. Бояджиева М, К. Христов; Връзка на остеопротегерин с глюкометаболитни показатели при пациенти с новооткрит тип 2 диабет, XII<sup>ти</sup> Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008
8. Бояджиева М, К. Христов, С. Георгиев, Р. Йорданов; Новооткрити гликемични нарушения при пациенти с коронарна ангиопластика, XII<sup>ти</sup> Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008
9. Бояджиева М, К. Христов; Хранителни навици при групи с различен риск за тип 2 захарен диабет, XII<sup>ти</sup>Национален симпозиум по Ендокринология, сп. Ендокринология, suppl. 1, 2008
10. Христов К, М. Бояджиева. Подобрене в показателите на гликемичния контрол при пациенти с тип 2 захарен диабет, лекувани с DPP-4 инхибитор/Sitagliptin/ VI<sup>ти</sup> Национален конгрес по фармакология: ”Фармакологията - от експеримента към клиниката”, 1-4 октомври 2009, хотел Журналист, Зл.пясъци, Варна
11. Бояджиева М, К.Христов, С.Георгиев, Т.Червенков, Н.Ушева Новооткрити гликемични нарушения при пациенти с проведена перкутанна коронарна ангиопластика (ПКА) - връзка с кръвната захар при приемане и гликирания хемоглобин. IX Национален конгрес по Ендокринология. 15-17 април 2010, Пловдив
12. Бояджиева М, К.Христов, С.Георгиев, Т.Червенков, Н.Ушева. Повишени нива на остеопротегерин при мъже с новооткрит

T23Д със или без известна коронарна артериална болест. IX Национален конгрес по Ендокринология. 15-17 април 2010, Пловдив

13. Бояджиева М, П.Караторова, К.Христовоз и съавт. Екзогенна хипогликемия-демографски и клиничен анализ. XIV Национален симпозиум по ендокринология ”Ендокринни заболявания и стареене”, 9-11 Юни 2011, Пловдив

14. Бояджиева М., К. Христовоз, С. Георгиев, Н. Ушева – HbA<sub>1c</sub> за диагноза на T23Д и връзката му с гликемията при приемане при пациенти с проведена перкутанна коронарна интервенция поради остър коронарен синдром, XV Национален симпозиум по ендокринология “Ендокринология без граници”, 19-21.04.12 г., Пловдив

15. Бояджиева М, К.Христовоз, С.Георгиев, Р.Йорданов. Високи серумни нива на остеопротегерин при мъже с нарушен глюкозен толеранс и коронарна артериална болест; 10-ти Национален конгрес по Ендокринология; сп. Ендокринология, supl.1; 2013 (постер)

## **УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ КОНГРЕСИ И СИМПОЗИУМИ**

1. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S et al., Prediabetic glucose disturbances among patients with percutaneous coronary interventions (PCI) and correlation with preprocedure glycemia, 3<sup>rd</sup> International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Nice, France, April 1-4, Abstract book, 2009

2. Boyadzhieva M, Hristozov K, Georgiev S, Chervenkov T et al., High osteoprotegerin levels in newly diagnosed type 2 diabetic males and correlations with glucose parameters Congress of IDF, Montreal, Canada, October 18-22, Abstract book, 2009

3. Boyadzhieva M, K. Hristozov, S. Georgiev, R. Yordanov, T. Chervenkov, N. Usheva; High osteoprotegerin serum levels in newly diagnosed type 2 diabetic males with or without known coronary artery disease; Diabetologia-abstract book, № 1243, PS 123. Biomarkers and cardiovascular disease, EASD, Stockholm, 2010

4. Boyadzhieva M, K.Hristozov, S. Georgiev, R.Jordanov; High osteoprotegerin serum levels in males with impaired glucose tolerance and coronary artery disease; 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome; Austria 18-20 April, 2013 (poster presentation)

## **НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Серумни нива на остеопротегерин при диабетици – спечелен грант към Фонд “Медицинска наука”, МУ Варна, 2007

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Авторката изказва благодарност на научните си ръководители, на колегите, подпомогнали осъществяването на настоящата работа, на семейството и приятелите за подкрепата и съдействието.