

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

**КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР
ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ**

**СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ПРЕДИАБЕТНИ СЪСТОЯНИЯ -
НАРУШЕНА ГЛИКЕМИЯ НА ГЛАДНО И НАРУШЕН ГЛЮКОЗЕН
ТОЛЕРАНС**

д-р Невена Янкова Чакърва

**дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”**

София, 2011

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения	3
Въведение	4
Литературен обзор	6
Цел и задачи	54
Материал и методи	56
Резултати.....	64
Обсъждане.....	92
Основни изводи.....	119
Приноси.....	122
Библиография.....	123
Публикации във връзка с дисертацията.....	148
Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията.....	150
Проекти във връзка с дисертацията.....	154

Използвани съкращения

ADA - Американска диабетна асоциация

ЗД - захарен диабет

ИБС – исхемична болест на сърцето

ИТМ - индекс на телесна маса

КЦЕГ – Клиничен център по ендокринология и геронтология

МетС – метаболитен синдром

МРО - миелопероксидаза

ММР-9 - матриксна металопротеиназа 9

МСБ - мозъчно-съдова болест

НГГ - нарушена гликемия на гладно

НГТ - нарушен глюкозен толеранс

иНГТ - изолиран нарушен глюкозен толеранс

НЗД - новооткрит захарен диабет

НормГТ - нормален глюкозен толеранс

ОГТТ - орален глюкозо-толерансен тест

СЗО - Световна здравна организация

СМК - свободни мастни киселини

ССЗ - сърдечно-съдови заболявания

НbA_{1c} – гликиран хемоглобин

HDL-холестерол – холестерол в липопротеините с висока плътност

IDF - Международна диабетна федерация

LDL-холестерол – холестерол в липопротеините с ниска плътност

hsCRP - високочувствителен С-реактивен протеин

Въведение

През последните десетилетия в световен мащаб се наблюдава драматично нарастване на заболяемостта от захарен диабет тип 2. Борбата с епидемията от захарен диабет и свързаната с него сърдечно-съдова болестност и смъртност се превръща в приоритет на здравната политика на много държави и международни организации, израз на което са кампанията на Международната Диабетна Федерация (IDF) “Заедно срещу диабета” и приетата в края на 2006 година Резолюция на ООН за диабета, с която захарният диабет, се превърна в първото неинфекциозно заболяване, признато за световна заплаха.

В активното търсене на възможности за превенция на захарния диабет и свързаните с него усложнения, в това число и сърдечно-съдови заболявания, в последните години с особен интерес се разглеждат състоянията, предшестващи развитието на заболяването, т.нар. предиабетни състояния, които представляват междинен етап от прехода между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет.

Към предиабетните състояния се отнасят две категории – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ). Предиабетните състояния не са самостоятелни клинични единици, а се разглеждат като категории на повишен риск, както за бъдещо развитие на захарен диабет, така и на сърдечно-съдови заболявания.

Докато връзката на НГГ и НГТ със захарния диабет е безспорна, то асоциацията им със сърдечно-съдовите заболявания все още е обект на дискусии и основните неизяснени проблеми, които поставят състоянията на предиабет понастоящем, са свързани именно с аспекта на сърдечно-съдовия риск.

Тъй като връзката между гликемията и сърдечно-съдовия риск се разглежда като континуум, един от основните въпроси, които възникват, е дали двете състояния на предиабет успяват да идентифицират лица, при които този риск е значимо по-висок от риска в останалата популация.

Друг централен въпрос е дали сърдечно-съдовият риск при двете предиабетни категории е еднакъв. Данните от редица големи проучвания и метаанализи показват, че връзката на кръвната захар на гладно и кръвната захар на втория час при ОГТТ със сърдечно-съдовата болестност и смъртност е различна, като кръвната захар на втория час е по-силен и независим предиктор. Тъй като НГГ се обуславя от отклонения в кръвната захар на гладно, а НГТ – от отклонения в кръвната захар на втория час,

логично следва въпросът еквивалентни ли са двете категории по отношение на сърдечно-съдовия риск или рискът при НГГ и НГТ е различен, респективно по-висок при НГТ. При дискутирането на тези въпроси следва да се отчете и фактът, че НГГ е по-нова, въведена по-късно в сравнение с НГТ категория, и съответно все още по-слабо проучена. Данните за сърдечно-съдовия риск при НГГ са нееднозначни, като в някои публикации се поставя въпросът дали изобщо категорията на НГГ е свързана с повишен сърдечно-съдов риск.

Неизяснен е и въпросът, касаещ съчетанието на двете предиабетни състояния – НГГ+НГТ. Комбинацията от НГГ и НГТ, която по дефиниция се отнася към категорията на НГТ, е свързана с най-висок риск от захарен диабет, като има данни, че това се отнася и за риска от сърдечно-съдови заболявания, и в този смисъл поставя въпроса за самостоятелното разглеждане на тази субкатегория на НГТ.

В публикуваните в медицинската литература данни преобладават сравненията на предиабетните категории (НГГ, НГТ) със състоянието на нормален глюкозен толеранс и сравнително по-малко са сравненията с лица със захарен диабет, както и директното съпоставяне на предиабетните категории помежду им по отношение на фактори и маркери на сърдечно-съдов риск.

От практическа гледна точка изясняването на различията между отделните предиабетни категории по отношение на сърдечно-съдовия риск в допълнение към риска от развитие на захарен диабет, би довело до изграждане на диференциран подход към лицата с тези състояния, както в ежедневната клинична практика, така и при изработването на стратегии за превенция на популационно ниво.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I. Същност, основни характеристики и значение на предиабетните състояния

1. Определение за предиабет

Предиабет е сборно понятие, включващо две състояния на отклонения във въглехидратния толеранс – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс, които заемат междинно място между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет. [13,253]

Предиабетните състояния не са самостоятелни заболявания, а се разглеждат като категории, свързани с повишен риск от развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания.[13,209,253]

НГТ съществува като категория на въглехидратен толеранс от 1979г., докато НГГ е сравнително ново понятие, въведено от ADA през 1997г.[181, 240]

2. Терминология

Точният произход на термина предиабет не може да бъде посочен, но ретроспективно за първи път се използва през 40-те години на миналия век от испанския ендокринолог G. Mараñon, като през годините в понятието се е влагало различно значение. През 60-те години предиабет се е използвал за означаване на лица без глюкозурия и с нормална кръвна захар на гладно, но с данни за захарен диабет при глюкозо-толерансен тест. По същото време Британската Диабетна Асоциация е въвела термина предиабет за означаване на периода преди поставянето на диагнозата захарен диабет при пациенти с вече установено заболяване. Възраждането на термина и новото му значение идват от САЩ, където през 2002 година за първи път Държавният секретар по здравеопазване T.Thompson използва “предиабет” за хора с НГГ и НГТ. [11]

Независимо, че понятието предиабет е придобило популярност и се използва широко в медицинската литература и общественото пространство, предиабет не е официално приет термин и до скоро при изписването му се използваша кавички.[11] Причините за известни резерви по отношение правилността на понятието предиабет са няколко:

- не всички хора с предиабет ще развият задължително в бъдеще захарен диабет
- категорията предиабет не включва индивидите с висок риск от развитие на захарен диабет, които нямат отклонения във въглехидратния толеранс

- терминът предиабет поставя акцент върху нивата на гликемията при НГГ и НГТ и отклонява вниманието от повишения сърдечно-съдов риск при тези състояния.[11,209]

В препоръките на СЗО от 2006 предиабет се заменя с понятието интермедиерна хипергликемия.[209] В стандартите за медицински грижи при захарен диабет на ADA от 2010г. предиабет се замества с изрази категории, свързани с повишен риск от развитие на захарен диабет.[13]

Поради широкото възприемане и утвърждаване във времето, в настоящата работа ще бъде използван терминът предиабет.

3. Диагностични критерии за НГГ и НГТ

- *Критерии на СЗО*

Съгласно препоръките на СЗО от 2006 за диагноза на захарния диабет и интермедиерната хипергликемия следва да се прилага ОГТТ с изследване на венозна плазмена глюкоза. ОГТТ е единственият диагностичен метод, който може да установи наличието на НГТ.[209] Диагностичните критерии за НГГ и НГТ са представени на Таблица 1.

Таблица 1. Критерии за нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ) съгласно препоръките на СЗО от 2006г.

	кръвна захар на гладно	кръвна захар на 120мин.
НГГ	≥ 6.1 и < 7 mmol/l	< 7.8 mmol/l
НГТ	< 7 mmol/l	≥ 7.8 и < 11.1 mmol/l

Много автори допълнително разграничават като самостоятелна категория на предиабет една група, попадаща съгласно горните критерии в категорията НГТ – това е групата, която съчетава отклонения в нивата на кръвната захар както на гладно, така и на 120мин. от ОГТТ, т.е – кръвна захар на гладно ≥ 6.1 mmol/l и < 7 mmol/l и кръвна захар на 2-я час от ОГТТ ≥ 7.8 mmol/l и < 11.1 mmol/l. Обикновено се означава като НГГ+НГТ или като комбиниран глюкозен интолеранс (combined glucose intolerance). В публикациите, в които се диференцира като отделна групата НГГ+НГТ, за самостоятелните категории се използват понятията изолирана НГГ (кръвна захар 0мин. ≥ 6.1 mmol/l и < 7 mmol/l и кръвна захар на 120мин. < 7.8 mmol/l) и изолиран НГТ

(кръвна захар 0мин. < 6.1 mmol/l и кръвна захар на 120мин. \geq 7.8 mmol/l и < 11.1 mmol/l). [91,110,169]

- *Критерии на ADA*

Към настоящия момент съществува различие между СЗО и ADA относно долната граница за НГГ. Съгласно модифицираните критерии на ADA от 2003г. долната граница за нарушена гликемия на гладно е понижена от 6.1 mmol/l на 5.6 mmol/l като тази стойност остава в сила и понастоящем.[241]

Другото различие между СЗО и ADA касае използването на HbA1c за идентифициране на лицата с повишен риск от развитие на захарен диабет и ССЗ. Понастоящем и двете организации приемат прагова стойност на HbA1c \geq 6.5% като диагностичен критерий за захарен диабет.[13,269] В стандартите за медицински грижи при захарен диабет на ADA от 2010г. стойностите на HbA1c в диапазона 5.7-6.4% се посочват като категория на повишен риск от развитие на захарен диабет, подобно на състоянията на НГГ и НГТ, докато според доклада на СЗО от 2011г., липсват достатъчно доказателства, на базата на които да бъдат изработени препоръки относно интрепретирането на стойностите на показателя < 6.5%. [13,269]

В консенсусното становище на ACE (American College of Endocrinology) и AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), наличието на метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на NCEP ATP III, се приема като еквивалент на предиабетно състояние, като по този начин се определят три категории на предиабет – НГГ, НГТ и MetC.[54]

4. Епидемиологични данни и демографски характеристики

Двете състояния на предиабет показват различия по отношение на честотата, възрастовите и половите характеристики на засегнатите индивиди, като припокриването между двете категории е слабо.[253] Във всички изследвани популации значимо преобладава състоянието на НГТ. Независимо от наличието на известни вариации в различните популации, като цяло честотата на НГТ е около 5%, като състоянието е по-често при мъжкия пол и достига плато в средната възраст.[209,253] Според данни от Атласа на IDF за 2010 година, 7.9% от световното население има НГТ.[123] НГТ е по-чест при женския пол и нараства с възрастта.[253] Сумарно честотата на двете

предиабетни състояния е около два пъти по-висока от тази на захарния диабет, която според данните от Атласа на IDF за 2010г е 6.6% в световен мащаб.[123]

5. Значение на предиабетните състояния

• Риск от развитие на захарен диабет

Предиабетните състояния са въведени като категории, диференциращи индивиди с повишен риск от развитие на захарен диабет.[240,253] Около 60% от индивидите, развили захарен диабет, са имали НГТ или НГГ в предшестващите изявата на диабета пет или повече години.[253] Рискът за бъдещо развитие на захарен диабет при двете категории на предиабет е различен. Според данните на McMaster University Evidence Based Practice Center, получени на базата на метаанализ, включващ над 100 публикувани след 1978г. проспективни проучвания, при НГГ относителният годишен риск за прогресия в ЗД е 4.7 пъти по-висок в сравнение с НормГТ, а при НГТ - 6 пъти по-висок. Съчетанието на НГТ и НГТ носи 12 пъти по-висок риск за бъдеща прогресия в ЗД.[162] Според данните от 11-годишно проследяване на остров Мавриций, около 40% от индивидите с НГГ се връщат към НормГТ, 15% остават с НГГ, 20% преминават в НГТ и 25% прогресират в ЗД. При НГТ около 30% възстановяват НормГТ, 35% остават с НГТ, 5% преминават в НГТ и 30% прогресират в ЗД. [228]

• Сърдечно-съдов риск

Заедно с повишения риск за развитие на захарен диабет, състоянията на предиабет са свързани и с повишен сърдечно-съдов риск.[13,253] Според данни от метаанализ на McMaster University Evidence Based Practice Center, относителният риск за фатални сърдечно-съдови събития при НГТ е 1.66, а при НГГ – 1.28 пъти по-висок в сравнение с този при индивидите с НормГТ, а общата смъртност при НГТ и НГГ е съответно 1.48 и 1.28 пъти по-висока от тази при НормГТ. [162] Сърдечно-съдовият риск при предиабет е свързан не само с гликемията. Отклоненията в кръвната захар, определящи наличието на предиабетно състояние, са една от основните характеристики на метаболитния синдром и често се съчетават и с останалите негови компоненти - затлъстяване от централен тип, хипертония, дислипидемия. [2,13,253]

• Възможности за превенция

Повишеният сърдечно-съдов риск и рискът от развитие на захарен диабет заедно с високата честота на предиабетните състояния в популацията, определят значението на предиабет като перспективна област в превенцията на водещи социално значими заболявания, каквито са сърдечно-съдовите и захарен диабет тип 2. До момента като най-ефективен в това отношение се е доказал нефармакологичният подход - промяната в стила на живот, включваща хранителен режим и физическа активност.[2] Според данните от две от най-големите проучвания - DPP (Diabetes Prevention Program) и Finnish Diabetes Prevention Study, промяната в стила на живот води до намаление на риска от развитие на захарен диабет с 58% и е почти два пъти по-ефективна от приложението на метформин, който снижава риска с 31%. Освен това промяната в стила на живот оказва благоприятно влияние и по отношение на факторите на сърдечно-съдов риск – отчита се намаление в стойностите на артериалното налягане и подобрение в показателите на липидния профил.[134,251] Проведени са и вече са налице резултатите от проучвания с приложение и на други фармакологични средства освен метформин, за намаляване на риска от развитие на захарен диабет при лица с предиабет, главно с НГТ. Резултатите от проучването STOP-NIDDM показват 25% намаление на риска от развитие на ЗД при лица с НГТ при приложение на акарбоза в сравнение с плацебо.[50] Най-висока ефективност в превенцията на захарен диабет при лица с предиабет показва групата на тиазолиндионите. Проучването TRIPOD, прекратено предсрочно поради данни за хепатотоксичност на троглитазон, посочва намаление на риска от развитие на ЗД при жени с анамнеза за гестационен диабет с повече от 50% в сравнение с плацебо.[38] В проучването DREAM се установява редукция на риска от развитие на ЗД с 62% при пациенти с НГГ и НГТ, приемали розиглитазон, който понастоящем също е изтеглен от употреба.[80] Резултатите от проучването ACT NOW показват редукция на риска от развитие на захарен диабет с 81% при лица с НГГ и НГТ, приемащи пиоглитазон – единственият представител от групата на тиазолидиндионите, разрешен за употреба понастоящем.[73] Приложението на орлистат при лица с НГТ според резултатите от XENDOS води до 45% редукция на риска от развитие на ЗД.[248] В препоръките на различни организации - IDF, ADA, ACE/AACE, както и в европейските препоръки, като фармакологични средства, които могат да бъдат прилагани при лица с предиабет са посочени метформин, акарбоза и орлистат,

предимно като средство на втори избор след промяна в стила на живот и само в комбинация с нея.[13,54,197,124]

II. Патифизиологични механизми при НГГ и НГТ

Двете категории на предиабет се отличават значимо една от друга, като показват различия по отношение на демографските характеристики, риска от прогресия в захарен диабет и вероятно в сърдечно-съдовия риск, което предполага различие в подлежащите патифизиологични механизми.[253] Предиабетните състояния се приемат за етап от естествената еволюция на нормалната глюкозна хомеостаза в захарен диабет тип 2. [253] Двете основни патифизиологични нарушения при захарен диабет тип 2 - инсулинова резистентност и нарушение на функцията на β -клетката – са налице и при състоянията на предиабет, но инсулиновата секреция и действие са различно нарушени при НГГ и НГТ, което в единия случай води до повишена гликемия на гладно, а в другия - до повишение в кръвната захар на 2-я час.[6] Оценката на инсулиновата резистентност при предиабет има важно значение както за изясняване на водещите патифизиологични механизми при различните категории на предиабет, така и в аспекта на сърдечно-съдовия риск при тези състояния и неговото определяне, тъй като се приема, че инсулиновата резистентност е общата основа, обединяваща различните компоненти на метаболитния синдром и свързващото звено между затлъстяването, захарния диабет и ССЗ.[72]

Проведени са множество проучвания върху инсулиновата секреция и чувствителност при предиабет, като резултатите до голяма степен са нееднозначни. Отчасти това се дължи на различните използвани методики. От практическа гледна точка много полесни за изпълнение, особено при проучвания с голям брой участници, са индиректните методи за оценка на инсулиновата секреция и чувствителност, при които се използват сурогатни маркери като индексите НОМА (homeostasis model assessment) за инсулинова резистентност и β -клетъчна функция, съответно НОМА-IR и НОМА- β , индексите за инсулинова резистентност Matsuda и QUICKI.

- $\text{НОМА-IR} = \text{плазмен инсулин на гладно [mU/l]} \times \text{плазмена глюкоза на гладно [mmol/l]} / 22.5$
- $\text{НОМА-}\beta = [\text{плазмен инсулин на гладно [mU/l]} \times 20] / [\text{плазмена глюкоза на гладно [mmol/l]} - 3.5]$

- Matsuda index = $10\,000 / [(\text{плазмен инсулин на гладно} \times \text{плазмена глюкоза на гладно}) \times (\Delta \text{ инсулин} \times \Delta \text{ плазмена глюкоза})^{1/2}]$
- QUICKI = $1 / \log \text{ плазмен инсулин на гладно} + \log \text{ плазмена глюкоза на гладно}$ в mg/dl

По-точни, но значително по-трудни за техническо изпълнение, са директните методи за оценка на инсулиновата секреция и чувствителност като венозния глюкозо-толерансен тест (ВГТТ) и кламп техниката, като последната се приема за „златен стандарт” в това отношение.

1. Инсулинова чувствителност при НГГ и НГТ

При индиректна оценка на инсулиновата резистентност посредством индекса НОМА-IR резултатите от проведените проучвания почти еднозначно определят НГГ като състояние на по-изразена инсулинова резистентност в сравнение с НГТ.

Данните от проучванията IRAS (Insulin Resistance Atherosclerosis Study) и RIAD (The Risk factors in Impaired glucose tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study) показват значимо по-висок индекс НОМА-IR и при трите категории на предиабет - изолирана НГГ, изолиран НГТ и НГГ+НГТ, в сравнение с НормГТ, като при НГГ и НГГ+НГТ индексът НОМА-IR е сигнификантно по-висок от този при НГТ. [91,110]

В други проучвания не се установява значима разлика в индекса НОМА-IR между лицата с НГТ и НормГТ. Резултатите на Miyazaki и колектив и данните от проучването VEGAS (Veterans Administration Epidemiology and Genetic Study) отново показват значимо по-висок индекс НОМА-IR при НГГ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ и НГТ, но не установяват значима разлика в инсулиновата резистентност между НормГТ и НГТ. [4,170] Аналогични са данните и на Ch.Mayer и колектив, които обаче не разглеждат самостоятелно групата НГГ+НГТ.[169]

Допълнително по отношение на инсулиновата резистентност при отделните предиабетни категории, в някои проучвания не се отчита значима разлика в индекса НОМА-IR между състоянията на НГГ и НГТ.[169,178,250] Резултатите от проучванията Botnia, Telde и IRAS посочват комбинацията от двете предиабетни състояния (НГГ+НГТ) като състояние на най-изразена инсулинова резистентност, оценена чрез индекса НОМА-IR.[91,178,250]

При директна оценка на инсулиновата чувствителност чрез провеждане на кламп техника или ВГТТ, резултатите от проучванията с малки изключения посочват не НГГ, а НГТ като състояние на значимо намалена инсулинова чувствителност.

В редица изследвания се използва еугликемичната кламп техника, при която оценката на инсулиновата чувствителност се прави посредством изчисляване на скоростта на глюкозно елиминиране. Резултатите, получени от Wasada и колектив и Abdul-Ghani и колектив си съответстват напълно – и двата колектива установяват, че инсулиновата чувствителност при НГГ не се различава значимо от тази при НормГТ, докато при НГТ е значимо по-ниска, както спрямо НормГТ, така и спрямо НГГ.[4,260] Различни са данните, получени от Ch.Weyer при Пима индианци, според които инсулиновата чувствителност е значимо снижена и при трите категории на предиабет (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) в сравнение с НормГТ, без значима разлика помежду им. [261]

Ch. Mauger и колектив прилагат другата разновидност на кламп техниката - хипергликемичен кламп, и изчисляват индекса на инсулинова чувствителност (ISI) като отношение между средната скорост на инфузия на глюкоза през последния час от хипергликемичния кламп и средната плазмена инсулинова концентрация за същия интервал, като установяват също, че инсулиновата чувствителност при НГГ не се различава значимо от тази при НормГТ, докато при НГТ е сигнификантно по-ниска. [169] Подобно на резултатите получени от Ch.Weyer, и този колектив не установява значима разлика в индекса на инсулинова чувствителност между двете предиабетни състояния - НГГ и НГТ. [169]

При използване на ВГТТ и изчисляване на индекса на инсулинова чувствителност, Festa и колектив в проучването IRAS съобщават за значимо снижение на инсулиновата чувствителност и в трите предиабетни групи в сравнение с групата с НормГТ, като при НГТ и НГГ+НГТ снижението е значимо по-голямо спрямо групата с НГГ.[91] ВГТТ е използван също и в изследванията на Osei и колектив при лица с НГТ, като резултатите също показват значимо по-ниска чувствителност при това предиабетно състояние в сравнение с НормГТ. [190]

Разминаванията в получените резултати се дължат на различните използвани методики и на различното естество на параметрите, използвани при изчисляване на показателите на инсулинова чувствителност.[6] Така например индексът НОМА-IR изчислява инсулиновата резистентност на базата на концентрациите на инсулина и глюкозата на гладно. Физиологично концентрацията на кръвната захар на гладно се определят от

чернодробната глюкозна продукция, която от своя страна се регулира от действието на инсулина върху черния дроб. По този начин индексът НОМА-IR, отразява почти изцяло инсулиновата резистентност на нивото на черния дроб. От друга страна, глюкозното елиминиране при провеждане на кламп техника се дължи основно на инсулин-медираното поглъщане на глюкозата от мускулите (80-90% от въведената глюкоза) и инсулиновата чувствителност, определена по-този метод, отразява преди всичко периферната инсулинова чувствителност на нивото на мускулната тъкан.[6]

На базата на изложените данни се приема, че при двете състояния на предиабет инсулиновата резистентност е различна на органно ниво – при НГТ инсулиновата резистентност е предимно чернодробна при запазена периферна инсулинова чувствителност, докато при НГТ инсулиновата резистентност е основно на нивото на мускулите при липса или леко изразена чернодробна инсулинова резистентност.[6,209, 253] Ето защо проучванията, които оценяват инсулиновата резистентност чрез индекса НОМА-IR, определят чернодробната инсулинова резистентност и посочват състоянието на НГТ като свързано с по-висока инсулинова резистентност в сравнение с НГТ, а проучванията, които определят инсулиновата чувствителност чрез кламп техника, измерват периферната инсулинова чувствителност и определят НГТ като състояние на значимо намалена инсулинова чувствителност.

2. Инсулинова секреция при НГТ и НГТ

По отношение на инсулиновата секреция публикуваните данни също се разминават до голяма степен и за това допринасят по-голям брой фактори в сравнение с определянето на инсулиновата чувствителност.

Отново значение има видът на използваната методика – ОГТТ, ВГТТ или хипергликемична кламп техника, която е златен стандарт. Различният път на въвеждане на глюкозата при различните методики определя значима разлика в размера на инсулиновата секреция. При перорално приемане на глюкоза по време на ОГТТ, инсулиновата секреция се стимулира в много по-голяма степен в сравнение с парентералното въвеждане на глюкоза при кламп техниката и ВГТТ, поради избягване на инкретиновия ефект при венозната инфузия.[6,87] Инкретиновото действие при състоянията на предиабет е сравнително малко проучено. Публикуваните данни са нееднозначни. Има съобщения за намалена секреция на GLP-1 и при двете състояния на предиабет.[141] Публикувани са данни, както за нарушена, така и за интактна

динамика на секреция на GLP-1 при повишаване на глюкозната концентрация в хода ОГТТ при лица с НГТ.[9,208]. По отношение на GIP има публикации за значимо намалени нива при лица с НГТ.[87,141] При наличие на нарушения в инкретиновото действие и съответно намалена инсулинова секреция при състоянията на предиабет, това би оказало ефект при оценка на инсулиновата секреция в хода на ОГТТ и би било пропуснато при парентералните методики. [6,87]

Другият фактор, който допринася за несъответствието между публикуваните резултати, се обуславя от начина на оценяване на инсулиновата секреция. Абсолютните стойности на концентрациите или площта под кривата за инсулин или С-пептид не би следвало да се използват като показател за размера на инсулиновата секреция без да бъдат съотнесени към съответната концентрация или площ под кривата за плазмената глюкоза, тъй като тя е основният стимул, определящ бета-клетъчната секреция.[6] Най-обективният метод за оценка на инсулиновата секреция е чрез използването на така наречения disposition index или отношение на инсулиновата секреция към инсулиновата резистентност, тъй като сравняването на инсулиновата секреция при групи с различна инсулинова чувствителност, каквито са различните категории на въглехидратен толеранс, може да бъде направено коректно само при съотнасяне на изчислената инсулинова секреция към съответната инсулинова чувствителност.[6] Disposition index за оценка на инсулиновата секреция, обаче е използван в сравнително малко проучвания.

При оценка на инсулиновата секреция при ОГТТ като сурогатен маркер се използва инсулиногенният индекс, който се определя от отношението между нарастването на плазмената концентрация на инсулина (ΔIns) към нарастването на плазмената концентрация на глюкозата (ΔGlu) за определен времеви интервал:

- ранна фаза на инсулинова секреция [0-30мин.] = $\Delta Ins_{30} / \Delta Glu_{30}$
- късна фаза на инсулинова секреция [60-120мин.] = $\Delta Ins_{60-120} / \Delta Glu_{60-120}$
- тотална инсулинова секреция по време на ОГТТ [0-120мин.] = $\Delta Ins_{0-120} / \Delta Glu_{0-120}$

Инсулиногенният индекс може да се изчисли и посредством отношението между нарастването на площта под кривата за инсулин към нарастването на площта под кривата за плазмената глюкоза.

По отношение на ранната фаза на инсулинова секреция данните от проучването RIAD показват снижение в размера на секрецията, изчислена чрез инсулиногенния индекс, и при НГГ и при НГТ без значима разлика помежду им.[110] Различни са резултатите от

проучванията VEGAS и Botnia. В проучването Botnia инсулиногенният индекс за ранната инсулинова секреция е значимо понижен при НГТ в сравнение с НГГ, докато резултатите от VEGAS посочват обратното – значимо по-нисък инсулиногенен индекс при НГГ в сравнение с НГГ.[4,111] Единствено в последното проучване е направена оценка на ранната инсулинова секреция чрез използване на disposition index като отношение между инсулиногенния индекс и инсулиновата чувствителност, измерена при еугликемичен кламп. Резултатите се различават от тези, получени при използване само на инсулиногенния индекс и посочват липса на сигнификантна разлика между НГГ и НормГТ и значимо намаление в ранната инсулинова секреция при НГТ и НГГ+НГТ както спрямо НормГТ, така и спрямо групата с НГГ.[4]

За късната фаза на инсулинова секреция данните от RIAD показват наличие на хипеинсулинемия, изчислена по площта под кривата за инсулиновата концентрация между 30мин. и 120мин, и при двете предиабетни състояния. Когато обаче, късната фаза се оцени чрез отношението на нарастването на площта под кривата за инсулин към нарастването на площта под кривата за плазмената глюкоза, се вижда, че при НГТ и НГГ+НГТ късната фаза на инсулинова секреция е значимо нарушена в сравнение с тази при НГГ.[110]

Miyazaki и колектив правят оценка на функцията на β -клетката като изчисляват инсулиногенният индекс чрез отношението на площта под кривата за инсулин към площта под кривата за плазмената глюкоза за целия период на ОГТТ (0-120мин). Техните резултати показват значимо снижение на инсулиновата секреция при НГТ и НГГ+НГТ както спрямо НормГТ, така и спрямо НГГ. При използване на disposition index резултатите по отношение на групите с НГТ и НГГ+НГТ се запазват като допълнително се установява значимо снижение на инсулиновата секреция и в групата с НГГ в сравнение с НормГТ. [170]

Индексът НОМА- β за оценка на β -клетъчната функция и по-конкретно на базалната инсулинова секреция е използван в изследванията на Meyer и колектив и Novoa и колектив в проучването Telde. Резултатите на двата колектива са сходни – базалната инсулиновата секреция е значимо снижена при НГТ в сравнение с НормГТ и НГТ, докато между последните няма сигнификантна разлика.[169,178]

Festa и колектив в проучването IRAS и Weyer и колектив при Пима индианци, използват ВГТТ и определят бързия инсулинов отговор AIR (acute insulin response), който съответства на първата фаза на инсулинова секреция. И двата колектива

установяват значимо намаление в бързия инсулинов отговор и при НГГ и при НГТ в сравнение с НормГТ, като според резултатите от IRAS намалението в бързия инсулинов отговор при НГГ е значимо по-голямо от това при НГТ. [91,261]

Хипергликемична кламп техника за оценка на инсулиновата секреция при предиабет е използвана в изследванията на Meyer и колектив. Според техните резултати при НГГ е значимо снижена първата фаза на инсулинова секреция, докато втората не се различава от тази при НормГТ, а при НГТ и двете фази са сигнификантно по-ниски спрямо фазите при НормГТ. В изследването е използван и disposition index, като резултатите се запазват непроменени.[169]

На базата на получените резултати и при отчитане на използваните методически постановки, се приема, че и при двете състояния на предиабет са налице нарушения в инсулиновата секреция – при НГГ е снижена първата фаза на инсулиновата секреция, докато при НГТ значимо понижени са както първата, така и втората фаза на инсулинова секреция.[209,253]

Изложените данни за патофизиологичните промени при НГГ и НГТ са на базата на срезови проучвания. В голяма степен те се потвърждават и от данните от лонгитудинални изследвания, проследяващи промените в инсулиновата чувствителност и секреция при прехода от НормГТ към предиабет и захарен диабет, които са сравнително малко. В проучването INTER 99 се проследяват 3145 лица с НормГТ, като въглехидратният толеранс е оценен посредством ОГТТ при започване на изследването и 5 години по-късно. Данните от проучването показват, че 5 години преди установяването на състояние на предиабет, лицата с НормГТ, които са прогресирали в предиабетно състояние, са имали значимо по-нисък индекс на инсулинова чувствителност (ISI), индекс НОМА-IS (НОМА-insulin sensitivity), disposition index и по-ниска ранна фаза на инсулинова секреция в сравнение с лицата запазили състояние на НормГТ, като тези които са прогресирали в НГГ са имали значимо по-ниска ранна фаза на инсулинова секреция в сравнение с лицата развили НГТ, а тези прогресирали в НГТ са имали значимо по-нисък индекс на инсулинова чувствителност от лицата развили НГГ. След 5-годишен период на проследяване преминаването от НормГТ в НГГ е свързано с прогресивно намаление на чернодробната инсулинова чувствителност при наличие на относително стационарна във времето редукция на инсулиновата секреция, а преминаването от НормГТ в НГТ се свързва с прогресивно намаление на инсулиновата секреция на фона на изразено намаление в инсулиновата чувствителност.[88] В

проучването IRAS са проследени промените във функцията на β -клетката и инсулиновата чувствителност, оценени чрез ранния инсулинов отговор (AIR) и индекса на инсулинова чувствителност (S_i) при провеждане на ВГТТ, за период от 5.2 години при индивиди с нормален глюкозен толеранс, НГТ и захарен диабет тип 2. Резултатите показват че инсулиновата чувствителност намалява с годините във всички групи, а промените в ранния инсулинов отговор на практика определят глюкозния толеранс – нормалният глюкозен толеранс се поддържа за сметка на повишение в инсулиновата секреция, липсата на компенсаторно увеличение в секрецията води до НГТ, а намалението на секрецията - до изява на диабет.[95] Резултатите на Weyer и съавтори от лонгитудинални изследвания сред Пима индианци посочват, че намалената инсулинова чувствителност, високата инсулинемия на гладно и намалената първа фаза на инсулинова секреция представляват независими предиктори за влошаването на глюкозния толеранс на всички етапи от неговата еволюция – от НормГТ към НГТ и от НГТ към ЗД.[262, 263,264]

III. Гликемия и сърдечно-съдов риск

1. Роля на кръвната захар на 2-я час от ОГТТ

За разлика от микросъдовите усложнения, макросъдовата увреда, респективно сърдечно-съдовият риск, започва още в ниския диапазон на гликемията. Данните от редица големи проучвания и метаанализи показват, че връзката между гликемията и сърдечно-съдовата патология се простира далеч отвъд границите на захарния диабет и дори на предиабета. Общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания показват корелация с нивото на кръвната захар на гладно и след обременяване, включително и в областта на нормогликемията.[18,58,69,70,145] Отделните проучвания съобщават различни модели на зависимостта между смъртността от ССЗ и гликемията, различни прагови стойности на кръвната захар, над които рискът нараства значимо както и различна връзка и предиктивна стойност на кръвната захар на гладно и на 2-я час от ОГТТ.[18,37,69,70,145] Натрупаните до момента данни посочват кръвната захар на 2-я час след обременяване като независим и с по-силна предиктивна стойност параметър за обща смъртност и смъртност от ССЗ, в сравнение и плазмената глюкоза на гладно.[18,68,167,203,204]

Според резултатите от проучването Hoorn, включващо 2363 участници, проследени за период от 8 години, относителният риск за обща и сърдечно-съдова смъртност започва да нараства от стойности на кръвната захар на гладно над 6.1 mmol/l, като нарастването достига статистическа значимост при стойности на кръвната захар в границите на диабетната хипергликемия (>7mmol/l). След уеднаквяване по отношение на известните сърдечно-съдови рискови фактори, връзката между гликемията на гладно и смъртността изчезва. По отношение на кръвната захар на 2-я час, връзката с общата и смъртността от ССЗ е статистически значима и в диапазона под границата на захарния диабет. За разлика от гликемията на гладно, връзката между смъртността и кръвната захар на 2-я час се запазва, макар и с гранична значимост, и след уеднаквяване по отношение на известните сърдечно-съдови рискови фактори. [68]

Paris prospective study проследява смъртността сред 7 018 мъже без известен захарен диабет за период от 23 години. Резултатите от проучването описват зависимостта между общата смъртност и кръвната захар на гладно и на 2-я час от ОГТТ като J-крива с най-ниски нива на смъртността при стойности на кръвната захар на гладно около 5.5mmol/l (5.25-5.75mmol/l), а за кръвната захар на 2-я час – около 5.0mmol/l (4.75-5.25 mmol/l). По отношение на смъртността от сърдечно-съдови заболявания връзката с кръвната захар на 2-я час също има форма на J-крива с най-ниски нива на смъртност в зоната 6.0 mmol/l (5.5-6.5 mmol/l), докато връзката с кръвната захар на гладно е линейна с най-ниска смъртност при стойности на кръвната захар 4.5-5.5 mmol/l. След уеднаквяване по отношение на други рискови фактори връзката между сърдечно-съдовата смъртност и кръвната захар на гладно губи значимост, докато тази с кръвната захар на 2-я час остава сигнификантна.[18]

Данните от Whitehall study, проследяващо 17 869 мъже в продължение на 33 години, показват, че коронарната смъртност нараства линейно от стойности на кръвната захар на 2-я час над 4.6mmol/l, а нарушеният глюкозен толеранс (определен чрез ОГТТ с 50г глюкоза), е свързан с повишен риск от обща смъртност, смъртност от сърдечно-съдови, мозъчно-съдови, респираторни и други различни от съдовите причини, изключващи неоплазмите.[37]

Резултатите от Framingham Offspring Study, в което се проследяват сърдечно-съдовите инциденти за период от 4 години при 3370 мъже и жени без диагностициран захарен диабет и ССЗ при стартиране на проучването, показват, че кръвната захар на 2-я час е предиктивен фактор за сърдечно-съдови събития, независим от кръвната захар на

гладно и HbA1c, докато връзката между последните и ССЗ се обуславя от гликемията на 2-я час. [167]

Shaw и колектив анализират връзката между изолираната хипергликемия след обременяване с глюкоза (кр.захар на гладно $< 7\text{mmol/l}$ и кръвна захар на втория час $\geq 11.1\text{mmol/l}$) на базата на данните от три популационни лонгитудинални проучвания (Мавриций, Фиджи и Науру), обхващащи общо 9179 лица проследени за период между 5 и 12 години. Резултатите от анализа показват, че при лица с изолирана хипергликемия след обременяване (т.е със захарен диабет, диагностициран по кръвната захар на 2-я час), рискът от обща и сърдечно-съдова смъртност е поне два пъти по-висок в сравнение с този при лицата без захарен диабет, докато рискът, свързан с изолираната хипергликемия на гладно (кръвна захар на гладно $> 7\text{mmol/l}$ и кръвна захар на 2-я час $< 11.1\text{mmol/l}$) не е статистически значим. [225]

Проучването Funagata проследява смъртността за период от седем години сред 2 535 японци. Резултатите от проучването, анализиращи смъртността, свързана със ССЗ, показват, че преживяемостта при лицата със захарен диабет и НГТ е значимо по-ниска в сравнение с тази при лицата с НормГТ, докато между лицата с НГТ и НормГТ няма статистически значима разлика в изследвания показател. [247]

Според данните от проучването RIAD, дебелината на интима-медия на общата сънна артерия, която е ранен и надежден маркер за субклинична атеросклероза и риск от МСБ и ИБС, показва статистически значима връзка с гликемията на 2-я час след обременяване, но не и с кръвната захар на гладно.[111]

Qiao и колектив изследват сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност за период от десет години при 2 535 финландци с НормГТ и предиабет без наличие на ССЗ при стартиране на проучването. Според техните резултати НГТ изходно е свързан със значимо по-висока заболеваемост и смъртност от ССЗ в сравнение с НормГТ, като връзката е значима и след уеднаквяване по отношение на други сърдечно-съдови рискови фактори и не се определя от бъдеща прогресия на състоянието в захарен диабет. Поради малкия брой случаи с НГТ в проучването, връзката на тази категория на предиабет и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност не е анализирана. В друго проучване със същия водещ изследовател се анализира предиктивната стойност на кръвната захар на гладно и на 2-я час по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. В проучването са проследени за период от 7-10 години 6766 финландци, като резултатите показват, че кръвната захар на 2-я час е по-силен и

независим предиктор за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, докато връзката с кръвната захар на гладно до голяма степен се определя от кръвната захар на 2-я час.[203,204]

В метаанализ на Levithan и колектив, включващ данните от 38 проспективни проучвания, се анализира връзката между ССЗ и кръвната захар на гладно и след обременяване в диапазона под границите на захарния диабет. Резултатите от метаанализа показват, че кръвната захар в диапазона под диабетния спектър е свързана с повишен риск от сърдечно-съдови събития, като това се отнася в еднаква степен за и за кръвната захар на гладно и за кръвна захар на 2-я час. Анализът на кривата доза-отговор, направен на базата на данни от 12 проучвания, отнасящи се до кръвната захар на гладно и 6, отнасящи се до кръвната захар на 2-я час, показва, че връзката между кръвната захар на 2-я час в зоната под долната граница на захарния диабет и сърдечно-съдовите инциденти е линейна, докато за кръвната захар на гладно има прагова стойност от 5.6 mmol/l.[145]

Друг метаанализ на Coutinho и колектив също изследва връзката между гликемията под диабетния диапазон и сърдечно-съдовия риск, като анализира данните от 20 проспективни проучвания обхващащи 95 783 индивида, проследени за среден период от 12.4 години. Резултатите от метарегресионният анализ също потвърждават наличието на връзка между ССЗ и гликемията в зоната под границите на захарния диабет. По отношение на предиабетните категории, според даните от метаанализа кръвна захар на гладно 6.1 mmol/l, която представлява долната граница на НГГ и кръвна захар на 2-я час 7.8 mmol/l, която е долната граница на НГТ, са свързани съответно с 1.33 и 1.58 по-голям относителен риск за сърдечно-съдови събития в сравнение с кръвна захар на гладно 4.2 mmol/l.[58]

В проучването AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study) се проследява смъртността сред 10 428 лица с различни категории на въглехидратен толеранс за среден период от 5.2 години. Установява се, че всички категории на нарушена глюкозна регулация – известен и новооткрит захарен диабет, НГГ и НГТ, са свързани със значимо по-висок относителен риск за обща смъртност в сравнение с НормГТ. За разлика от други проучвания, данните от AusDiab, след уеднаквяване по възраст, пол и класически сърдечно-съдови рискови фактори, посочват като независими предиктори за сърдечно-съдова смъртност известния захарен диабет и НГГ, но не и НГТ. [19]

Най-убедителни данни за ролята на кръвната захар на 2-я час предоставя проучването DECODE (Diabetes Epidemiology Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe), проследяващо 29 714 участници от 22 европейски кохорти за период от 11 години. Резултатите от DECODE, подобно на тези получени в Paris prospective study, описват връзката между гликемията и общата и смъртността от ССЗ като J-крива с най-ниски стойности на относителния риск за обща и сърдечно-съдова смъртност при стойности на кръвната захар на гладно и на 2-я час в интервала съответно 4.5-5.0 mmol/l и 5.0-5.5 mmol/l. Изключение прави връзката между кръвната захар на 2-я час и сърдечно-съдовата смъртност, която е линейна. Данните от DECODE показват значимо повишение на общата и смъртността от сърдечно-съдови заболявания при лица с диабет, диагностициран чрез стойностите на кръвната захар на 2-я час от ОГТТ в сравнение с лицата с диабет, които не отговарят на този критерий. Освен това при новооткрит захарен диабет, диагностициран чрез кръвната захар на 2-я час, рискът от обща и сърдечно-съдова смъртност е равен на този при вече установен диабет, докато при новооткрит чрез кръвната захар на гладно захарен диабет, рискът е значимо по-нисък от този при вече установен захарен диабет. Значимо по-висока смъртност се наблюдава и при лицата с НГТ като рискът при индивиди с НГТ с кръвна захар на 2-я час между 10-11.1mmol/l е сходен с този при индивиди с диабет диагностициран по кръвната захар на гладно, докато при индивиди с НГТ рискът не се отличава от този при индивиди с нормална гликемия на гладно. След уеднаквяване по останалите сърдечно-съдови рискови фактори, повишената плазмена глюкоза на 2-я час от ОГТТ остава предиктивен фактор за обща смъртност и смъртност от сърдечно-съдови заболявания, докато това не се отнася за повишената плазмена глюкоза на гладно. Повишеното ниво на кръвната захар на 2-я час от ОГТТ е предиктивен фактор за повишена смъртност, независим от плазмената глюкоза на гладно, докато смъртността при лицата с повишена гликемия на гладно до голяма степен е свързана с едновременното повишение на плазмената глюкоза на 2-я час. [69,70]

2. HbA_{1c} и сърдечно-съдов риск

HbA_{1c} е утвърден в клиничната практика показател, представляващ „златният стандарт“ за оценка на гликемичния контрол при лица със захарен диабет. [239] В последните години, аналогично на връзката между кръвната захар под диабетния спектър и сърдечно-съдовия риск, активно се търси и зависимостта между нивата на HbA_{1c} в

диапазона под стойностите, отразяващи диабетната хипергликемия (>6.5%), и риска от развитие на ССЗ и захарен диабет. Също така интензивно се търси и мястото му като диагностично средство за определяне на въглехидратния толеранс, както и в оценката на цялостния кардио-метаболически риск.

Вече са натрупани множество данни от големи проспективни проучвания и мета-анализи, които показват наличието на значима и независима връзка между стойностите на HbA_{1c} и сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност и при лица без захарен диабет. Данните от проучването Reikjavik, включващи и допълнителен метаанализ на още 26 проспективни проучвания, показват че при лица без диабет съществува значима асоциация между нивата на HbA_{1c} и риска от ИБС, като връзката е по-силна от тази с кръвната захар на гладно и на 2-я час от ОГТТ. [218] Подобни са резултатите и за връзката между HbA_{1c} и сърдечно-съдова смъртност при жени без захарен диабет според данните от проучването Rancho Bernardo.[194]

Анализ на данните на участници от Framingham Heart Study също посочва, че при жени, но не и при мъже има силна и независима от други сърдечно-съдови рискови фактори връзка между HbA_{1c} и наличието на ССЗ. За всяко нарастване с 1% в нивото на HbA_{1c} се наблюдава 1.39 нарастване на относителният риск за ССЗ, като връзката се запазва и след изключване на участниците с диабет. [227]

Според резултатите от проучването EPIC между нивата на HbA_{1c} при мъже и общата и сърдечно-съдова смъртност се наблюдава значима и независима връзка в целия спектър от стойности на HbA_{1c}, като за всяко нарастване с 1% на HbA_{1c}, рискът нараства с 28%. Освен това връзката е независима от други сърдечно-съдови рискови фактори и остава значима и след изключване от анализа на лицата със захарен диабет.[132] Съгласно данните от проучването ARIC HbA_{1c} е независим рисков фактор за ССЗ както при лица със захарен диабет, така и при лица без диабет, като за лицата без диабет рискът нараства значимо при нива на HbA_{1c} над 4.6% и за всяко повишение с 1% относителният риск за ИБС е 2.36 [223]

Данните от проучването MESA установяват асоциация между нивата на HbA_{1c} и наличието на субклинична атеросклероза, оценена чрез дебелината на интима-медия на общата и вътрешната каротидна артерия, при лица без клинично изявено ССЗ и диабет, като връзката се запазва и след уеднаквяване по основните сърдечно-съдови рискови фактори.[164]

В последните две години се направи преоценка на ролята на HbA_{1c} в клиничната практика и възможността за използване на показателя в диагнозата на захарния диабет и до известна степен за идентифициране на лицата с повишен риск от развитие на захарен диабет и ССЗ. Според последните препоръки на СЗО от 2006г HbA_{1c}, не следва да се използва за диагноза на захарния диабет, главно поради проблеми свързани със стандартизирането на методиката в различните части на света, както и с относително високата цена на изследването и повлияването на показателя от някои заболявания като хемоглобинопатии и състояния, свързани с повишен turn-over на еритроцитите.[209]

През 2008г. бе свикан Международен експертен комитет, включващ представители на ADA, IDF и EASD (European Association for the Study of Diabetes), който през 2009г излезе с препоръки относно ролята на HbA_{1c} в диагнозата на захарния диабет. Съгласно препоръките на комитета HbA_{1c} \geq 6.5% е диагностичен критерий за наличие на захарен диабет като тестът следва да бъде повторен с изключение на случаите, когато са налице симптоми на хипергликемия и случайна кръвна захар \geq 11.1ммол/л. [125]

На базата на този доклад ADA в стандартите за медицински грижи при захарен диабет от 2010г въведе HbA_{1c} като диагностичен критерий за захарен диабет, като диагнозата се поставя при стойности на показателя \geq 6.5%.[13]

В началото на 2011г СЗО публикува доклад, относно използването на HbA_{1c} за диагноза на захарния диабет, който представлява допълнение на препоръките от 2006г. Съгласно този доклад HbA_{1c} се въвежда като средство за диагноза на захарен диабет при праговата стойност 6.5%, като се посочва, че HbA_{1c} под тази стойност не изключва наличието на захарен диабет, диагностициран на базата на измерването на кръвната захар.[269]

Продължава обаче да съществува несъответствие между препоръките на двете организации относно стойностите на показателя под границата от 6.5%. Съгласно препоръките на Международния експертен комитет лица с HbA_{1c} в диапазона под 6.5%, но \geq 6.0% имат висок риск за развитие на захарен диабет и подлежат на ефективни мерки с цел превенция на заболяването. Лица с HbA_{1c} под 6.0% също могат да бъдат с повишен риск от развитие на заболяването и също могат да имат полза от мерки с цел превенция в зависимост от наличието на други рискови фактори.[125]

В стандартите за медицински грижи при захарен диабет за 2010г, на базата основно на анализи на данните от NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), ADA определя диапазона от стойности на HbA_{1c} 5.7-6.5%, като категория на повишен риск от развитие на захарен диабет и ССЗ. Лица със стойности на HbA_{1c} в границите 5.7-6.5% следва да бъдат информирани за повишения им риск от ССЗ

и захарен диабет и да бъдат включени в програми за намаляване на този риск, като лицата с HbA_{1c} в границите 6.0-6.4% следва да се разглеждат като такива с особено висок риск, подлежащи на най-интензивни интервенции и стриктно проследяване.[13] Становището на СЗО относно стойностите на HbA_{1c} под диабетния спектър, отразено в доклада от 2011г, е че липсват достатъчно доказателства на базата на които да бъдат изработени препоръки относно интерпретирането на стойностите на HbA_{1c} <6.5%.[269]

3. Въглехидратен толеранс при сърдечно-съдови заболявания

При проследяване на връзката между гликемията и ССЗ в обратен ред – оценка на въглехидратния толеранс при вече изявено сърдечно-съдово заболяване, проучвания сред амбулаторни и хоспитализирани пациенти по повод на ССЗ, показват значимо превалиране на случаите с отклонения във въглехидратния толеранс и най-вече с отклонения в кръвната захар на 2-я час. [84,221] Две от най-големите проучвания, които предоставят данни за въглехидратния толеранс при пациенти с клинично изявено ССЗ са Euro Heart Survey и China Heart Survey.

Euro Heart Survey е проспективно обсервационно мултицентрово проучване, в което е оценен въглехидратният толеранс на 4196 европейци при спешни или планови хоспитализации и посещения в доболничната помощ по повод коронарно заболяване. Данните за въглехидратния толеранс на пациентите показват, че 31% са имали известен захарен диабет. При останалите пациенти е проведен ОГТТ като в групата, хоспитализирани по спешност, 22% са имали новооткрит захарен диабет, 32% - НГТ и 4% - НГГ. В групата с планова хоспитализация или амбулаторен преглед новооткритият захарен диабет е бил 14%, НГТ – 32% и НГГ – 5%. Сумарно и в двете групи пациенти нарушенията в глюкозния толеранс превалират над случаите с нормална глюкозна хомеостаза – 58% и 51% съответно за групите със спешна и планова хоспитализация. При около 2/3 от пациентите с абнормен въглехидратен толеранс, отклоненията са били само в кръвната захар на 2-я час. [20]

Със сходен дизайн е и проучването China Heart Survey, в което се оценява въглехидратният толеранс при 3 513 пациенти с коронарно заболяване, приети планово или по спешност. Известен или открит при хоспитализацията по кръвната захар на гладно захарен диабет са имали 32.8% от пациентите. От останалите, след провеждане на ОГТТ, 26.9% са били с диагностициран за първи път захарен диабет, 32.6% са

показали НГТ и 4.7% - НГГ. При изследване само на кръвната захар на гладно 90.1% от пациентите в проучването биха показали нормални стойности на гликемията. [121]

Проучванията на въглехидратния толеранс при пациенти с мозъчен инсулт са върху по-малък брой пациенти, но също установяват значим процент на случаите с нарушения във въглехидратния толеранс, като също преобладават случаите с отклонения в кръвната захар на 2-я час от ОГТТ.

Matz и колектив съобщават, че сред 238 хоспитализирани пациенти с мозъчен инсулт в острата фаза, 20.2% са имали известен захарен диабет, при 16.4% диабетът е бил новооткрит, 23.1 % са били с НГТ и 0.8% с НГГ.[159]

Vancheri и колектив проследяват глюкозния толеранс при 96 пациенти с мозъчен инсулт по време на острата фаза и 3 месеца по-късно, като при пациентите не е имало установен захарен диабет преди хоспитализацията. Техните резултати показват, че 84.4% от изследваните пациенти са имали отклонения в глюкозната хомеостаза към момента на хоспитализацията и 64.6% - три месеца по-късно. От тях 45.8% са били със захарен диабет при дехоспитализацията и 37.5% - три месеца по-късно. 38.5% при дехоспитализацията са имали НГТ и 27.1% - три месеца след това. Измерването само на плазмената глюкоза на гладно по време на острата фаза е установило стойности $\geq 7\text{mmol/l}$ само при 14.6% от участниците. [255]

Kernan и колектив изследват глюкозния толеранс при 98 пациенти, прекарвали наскоро инсулт или транзиторни исхемични атаки, при които не е имало известен захарен диабет и кръвната захар на гладно е била $< 7\text{mmol/l}$. След провеждането на ОГТТ при 24% от пациентите е установен захарен диабет, а при 28% - НГТ. В проучването НГГ не е отделена като самостоятелна категория на въглехидратен толеранс.[131]

Според препоръките на Европейското кардиологично дружество връзката между гликемията и сърдечно-съдовия риск следва да се разглежда като континуум. Състоянията на предиабет представляват един сегмент от този континуум на риска, който има за цел да диференцира група от индивиди с кръвна захар под нивото, определящо захарен диабет, при които рискът за сърдечно-съдови събития е значим. [244] В този континуум не може да бъде поставена ясна долна граница на риска и вероятно и в бъдеще ще има дискусии относно границите, определящи двете категории на предиабет, подобно на съществуващото в момента различие между СЗО и ADA по

отношение на долната граница на НГГ, както и търсене на други показатели, отразяващи по-ясно връзката между гликемията и ССЗ.

IV. Сърдечно-съдови рискови фактори и маркери при НГГ и НГТ

Различията във водещите патогенетични механизми при НГГ и НГТ вероятно обуславят и различия в сърдечно-съдовия риск при двете състояния на предиабет. Различната връзка на кръвната захар на гладно и на 2-я час след ОГТТ със сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност, също предполага, че двете категории на предиабет са неравностойни по отношение на сърдечно-съдовия риск, тъй като по дефиниция НГГ се определя от повишеното ниво на кръвната захар на гладно, а НГТ - от повишението на гликемията на 2-я час.

Проведени са редица проучвания, които изследват връзката на предиабетните състояния с основните сърдечно-съдови рискови фактори като затлъстяване, хипертония, дислипидемия, както и връзката с други маркери за сърдечно-съдов риск като маркери за ендотелна дисфункция, нарушена хемостаза, субклинично възпаление и окислителен стрес. На базата на натрупаните данни се приема, че и двете състояния на предиабет са свързани с повишени нива на основните сърдечно-съдови рискови фактори, като всички получени резултати почти еднозначно определят комбинацията от двете състояния НГГ+НГТ като такава с най-неблагоприятен профил по отношение на сърдечно-съдовия риск. Не така ясен и все още отворен е въпросът за сърдечно-съдовия риск при изолираните категории на НГГ и НГТ. За момента преобладаващата част от данните са в полза на НГТ, като го определят като състояние, свързано с по-висок сърдечно-съдов риск в сравнение с НГГ.[25,247]

В публикуваната до момента литература превес имат изследванията върху състоянието на НГТ в сравнение с НГГ, вероятно поради сравнително по-скорошното въвеждане на последната категория. Също така преобладават сравненията на предиабетните категории със състоянието на нормален въглехидратен толеранс по отношение на сърдечно-съдовите рискови фактори и маркери и по-малко са данните от директно съпоставяне на двете предиабетни състояния по между им.

1. Класически сърдечно-съдови рискови фактори и маркери при състояния на предиабет

1.1 Антропометрични показатели за затлъстяване – ИТМ, обиколка на талия, общотелесна и висцерална мастна тъкан

Затлъстяването е основен сърдечно-съдов рисков фактор. ИТМ отразява общотелесното натрупване на ексцесивна маса, а обиколката на талията представлява лесно достъпен антропометричен показател, отразяващ висцералното натрупване на мастна маса.[82] Метаболитният и сърдечно-съдовият риск при наднормено тегло и затлъстяване са свързани с количеството на телесната мастна тъкан и особено с нейното разпределение.[122] Известно е, че абдоминалното или андроидно затлъстяване е свързано с по-висок риск в сравнение с глутео-феморалното или гиноидно затлъстяване. [122] В определението за метаболитен синдром на IDF от 2005 като задължителен критерии се посочва обиколка на талията над определени стойности в зависимост от расовата принадлежност, като показател отразяващ висцералното мастно натрупване.[242]

Мастната тъкан в организма има две основни локализации – подкожна и интраабдоминална (висцерална). Подкожното и висцералното мастно депо показват значими структурни и функционални различия, които обуславят и различен кардио-метаболитен риск при различните типове на затлъстяване.[21,82] Морфологично подкожната мастна тъкан се състои от малки адипоцити и е бедна на други клетъчни типове за разлика от висцералната мастна тъкан, която се състои предимно от големи адипоцити, множество неадипоцитни клетъчни типове – фибробласти, макрофаги и други имунни клетки, има богата инервация и васкуларизация, като венозния отток на висцералното мастно депо е свързан с вена порте и транспортира СМК и секреторните продукти на висцералната мастна тъкан директно в черния дроб.[21,82] Функционално малките подкожни адипоцити са инсулин-чувствителни, имат слаба липолитична активност и висок капацитет за поглъщане на СМК и триглицериди от циркулацията, като по този начин предотвратяват отлагането им в други тъкани и осъществяване на липотоксичен ефект. За разлика от тях адипоците във висцералното мастно депо са големи, инсулин резистентни, имат висока метаболитна и липолитична активност, висока чувствителност към липолитичното действие на катехоламините и висок капацитет да генерират СМК.[82,122] Повишената концентрация на СМК в

циркулацията допринася значимо и за двата основни патогенетични механизма при захарен диабет – индуцира тежка инсулинова резистентност на нивото на мускулите и черния дроб и потиска инсулиновата секреция на нивото на бета-клетката. [53,74]

Маснатата тъкан и в частност висцералната заема централно място в патофизиологията на захарния диабет и атеросклерозата не само посредством продукцията на СМК. В последните години настъпи радикална промяна в концепцията за ролята на мастна тъкан и по-специално на висцералното мастно депо. [8,82] Докато преди мастна тъкан се е смятала за статично енергийно депо, понастоящем вече се възприема като ендокринен орган с висока активност, продуциращ редица молекули – адипокини, които участват във въглехидратния и липидния метаболизъм, хранителното поведение, енергийната хомеостаза, регулацията на имунния отговор, съдовия тонус и хемостазата и респективно в развитието и прогресията на съдовата увреда и нарушенията в глюкозната хомеостаза.[21,60,89,109,249] Сред най-известните адипокини са лептин, резистин и адипонектин. Други секреторни продукти на мастната тъкан са адипсин, висфатин, апелин, ангиотензиноген, тъканен фактор, фактор инхибиращ миграцията на макрофагите, ретинол свързващ протеин, редица цитокини (TNF α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-1Ra), острофазови белтъци (PAI-1, серумен амилоид А, хаптоглобин, CRP) и растежни фактори (трансформиращ растежен фактор бета, нервен растежен фактор, хепатоцитен растежен фактор, растежен фактор на съдовия ендотел).[89,109,249] Списъкът на секреторните продукти на висцералната мастна тъкан наброява над 50 молекули и непрекъснато се допълва от нови представители, като все още ролята на отделните адипокини не е изяснена напълно, не са достатъчно ясни и патофизиологичните промени, които настъпват в секреторната активност на мастната тъкан при затлъстяване или редуция.[109] Установено е, че експанзията на мастната тъкан при затлъстяване е свързана със значими морфологични и биохимични промени, изразяващи се в по-богата васкуларизация, по-голям брой фибробласти и особено макрофаги, както и в секреция на медиатори на възпалението.[8,21,271] Голяма част от продукцията на интерлевкини и други фактори на възпаление при затлъстяване се дължи на неадипоцитните клетъчни типове.[21,89,271] Продукцията на проинфламаторни цитокини и острофазови белтъци от мастната тъкан наложи концепцията за хроничното възпаление като възможен патофизиологичен механизъм, свързан с развитието на инсулинова резистентност и респективно с нарушенията във въглехидратния толеранс.[21,249] Затлъстяването, особено от висцерален тип, се

разглежда като състояние на нискостепенно възпаление, което се приема като общата основа, свързваща метаболитния синдром, инсулиновата резистентност, захарния диабет и сърдечно-съдовите заболявания. [249]

Главните цитокини, които се свързват с патогенезата на захарния диабет са TNF α , IL-1 β , IL-6. Повишените нива на цитокините повлияват негативно както бета-клетъчната функция, така и периферното инсулиново действие, като основните механизми са свързани с активиране на апоптозата на бета-клетката, а на периферно ниво – с нарушаване на вътреклетъчните сигнални пътища на инсулина като например понижена експресия на инсулинрецепторния субстрат 1 (IRS 1).[21]

Антропометричните показатели за затлъстяване са сравнително добре проучени при състояния на предиабет. В повечето публикации се съобщава за значимо по-висок ИТМ и обиколка на талията и при двата пола при състояния на предиабет в сравнение с лица с НормГТ. Това се посочва в изследвания, проведени сред различни популации и етнически групи – кавказци, азиатци, латино-американци, Пимаиндианци.[4,110,219,245,250,261]. Изключение правят данните на Miyazaki и колектив, които не установяват значими разлики в ИТМ между групите с предиабет и НормГТ, като проучването е сред японци и ИТМ за всички групи е $<25\text{kg/m}^2$. [170] В по-малко проучвания - IRAS и в проучването на Mayer и колектив, се установява значимо по-висок ИТМ при НГТ в сравнение с НормГТ и липса на значима разлика между НГТ и НормГТ. [91,169]

При сравнение на предиабетните групи помежду им в повечето публикации се посочва, че между НГГ и НГТ няма значима разлика по отношение ИТМ и обиколката на талията, докато и двата показателя са значимо по-високи при комбинацията от двете състояния НГГ+НГТ.[91,110,149,169,245,261]. За разлика от тези съобщения, данните от проучването ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) показват по-висок ИТМ и обиколка на талията при НГГ в сравнение с НГТ. [192]

По отношение на висцералната мастна тъкан Nagaretani и колектив установяват при японци от мъжки пол с НГТ значимо по-висока обиколка на талията и площ на висцералната мастна тъкан, измерена с компютърен томограф, в сравнение с мъже с НормГТ, при липса на значима разлика в площта на подкожната мастна тъкан между двете групи, които са уеднаквени по възраст и индекс на телесна маса. Освен това изследователският колектив установява наличие на силна корелация между площта на висцералната мастна тъкан и инсулиновата резистентност, систолното артериално

налягане и триглицеридите и в двете групи, като площта на висцералната мастна тъкан са явява силен и независим предиктор за наличие на дислипидемия и хипертония както в групата с НГТ, така и в групата с НормГТ.[180]

Yu и колектив установяват значимо по-висок процент на общотелесна мастна тъкан при жени с предиабет (НГГ и НГТ, разгледани като една група) спрямо жени с НормГТ като измерването на мастната тъкан е направено с DEXA. Затлъстяването от централен тип е оценено посредством изчисляване на процента на мастната тъкан в областта на трункуса спрямо общотелесната мастна тъкан, като проценът е значимо по-висок при групата с предиабет. Допълнително изследователите установяват, че високият процент на мастна тъкан в областта на трункуса е свързан с нарастване на отношението на шансовете за наличие на предиабетно състояние, независимо от ИТМ. [272]

Kantartzis и колектив съобщават за значимо нарастване на висцералната мастна тъкан, измерена с магнитен резонанс, при последователния преход през категориите НормГТ, НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, при липса на значима разлика между групите по отношение на общата телесна мастна маса. [130]

Резултатите на Liao и колектив посочват значимо по-голяма площ на висцералната мастна тъкан и на общата телесна мастна тъкан, измерени чрез компютърен томограф, при лица с НГТ и захарен диабет в сравнение с лица с НормГТ.[147] Подобни данни се установяват и в Health ABC Study, чийто резултати посочват значимо по-голяма общотелесната и висцералната мастна тъкан при лица със ЗД и предиабет (НГГ и НГТ, разгледани като една група) в сравнение с лица с НормГТ. [67]

Mori и съавтори също съобщават за значимо по-голяма площ на висцералната мастна тъкан при индивиди с предиабет – НГТ и НГГ+НГТ, в сравнение с лица с НормГТ, като наличието на висцерална мастна тъкан с площ над 100cm^2 корелира силно с развитието на метаболитен синдром. [174]

Подобни са данните на и на Pascot и колектив, които установяват значимо по-голяма площ на висцералната мастна тъкан при лица с НГТ в сравнение с лица с НормГТ, като изследванията са проведени отделно за двата пола. [195,196] Според резултатите на Piche и колектив висцералната мастна тъкан при пременопаузални жени с НГГ е значимо по-голяма в сравнение с тази при пременопаузални жени с НормГТ.[201]

Данните на Hayashi и колектив, получени в проспективно проучване при американци от японски произход, показват, че висцералното мастно натрупване, измерено с компютърен томограф, увеличава риска за развитие на НГТ, независимо от

инсулиновата секреция и резистентност и другите показатели за количество на мастна маса – общотелесна и регионална. [114]

1.2 Артериално налягане

Повишеното артериално налягане е основен и независим сърдечно-съдов рисков фактор, като рискът нараства линейно с нарастване на стойностите на систолното налягане над 115 mmHg и над 75 mmHg на диастолното налягане. За всеки 20 mmHg нарастване на систолното и 10 mmHg за диастолното налягане над тези стойности рискът от смъртност от ССЗ нараства двойно. [243] При пациенти над 50 годишна възраст систолното артериално налягане е по-могчен сърдечно-съдов рисков фактор в сравнение с диастолното налягане.[243]

Захарният диабет и артериалната хипертония се съчетават често – около 60 - 65 % от пациентите със ЗД имат и повишено артериално налягане, като честотата на хипертонията при пациенти със захарен диабет е 1.5-2 пъти по-висока от тази в общата популация.[55,72,216] Артериалната хипертония представлява и един от основните рискови фактори за бъдещо развитие на захарен диабет.[56,108]

Приема се, че инсулиновата резистентност е свързващото звено между двете заболявания, като е установена пряка връзка между плазмените инсулинови нива и артериалното налягане. [72, 161, 231] Хиперинсулинемията, респективно инсулиновата резистентност, освен в класическите тъкани, обект на инсулиновото действие – мускулна и мастна тъкан – се проявява и има биологични последствия и в сърдечно-съдовата система.[231,232] При физиологични условия инсулинът, както и инсулиноподобният растежен фактор, осъществяват вазодилатативен ефект като стимулират синтезата на NO от ендотелните клетки и намаляват вътреклетъчната концентрация на калций в съдовите гладкомускулни клетки, като сигналната трансдукция е свързана с активността на фосфатидилинозид-3 киназа (PI3K) [52,108]. Има доказателства, че при инсулинова резистентност са нарушени вътреклетъчните сигнални пътища, свързани със системата на фосфатидилинозитид 3-киназа в съдовия ендотел, което води до нарушена вазодилатация и повишен съдов тонус.[232] Други механизми, по които хиперинсулинемията/инсулиновата резистентност води до повишение на артериалното налягане са свързани с бъбречна ретенция на Na катиони, активиране на симпатиковия дял на вегетативната нервна система, нарушен

мембранен йонен транспорт и пролиферативен ефект върху съдовите гладкомускулни клетки.[72,161]

Особен интерес при разглеждане на връзката между хипертонията и инсулиновата резистентност представлява системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС). Натрупани са множество експериментални данни за тясна връзка между инсулиновата резистентност и абнормна активност на РААС и особено на тъканната РААС, която е добре представена в мастната тъкан и в структурите на сърдечно-съдовата система.[56,143,161] Активацията на РААС и свързаните с това повишени нива на ангиотензин II и алдостерон, освен вазоконстрикция има за резултат и нарушение на интрацелуларните сигнални пътища на инсулиновия рецептор основно посредством механизми, свързани с генериране на свободни радикали и окислителен стрес, и е причина за инсулинова резистентност не само в класическите тъкани, обект на инсулиновото действие, а и в сърдечно-съдовата система, където води до ендотелна дисфункция, фиброза, тъканно ремоделиране и възпаление. [56,143] Основната роля на РААС в патофизиологичните механизми при инсулинова резистентност се потвърждава от данните от редица интервенционални проучвания с АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, които показват значима редукция на случаите на новопоявил се захарен диабет при пациенти с хипертония, както и значимо намаление на честотата на сърдечно-съдови инциденти при пациенти със захарен диабет. Резултатите от тези проучвания далеч надхвърлят очакваната полза от понижението на артериалното налягане и подкрепят тезата за наличие на други качествени ефекти на РААС-блокадата, различни от тези, свързани с артериалното налягане.[61,62,83,112,117,128, 163,172,274]

Промените в артериалното налягане при състояния на предиабет са изследвани в редица проучвания. Повечето от публикуваните резултати посочват значимо по-високи стойности на артериалното налягане при предиабет в сравнение с НормГТ, като преобладават отклоненията в систолното налягане.

Данните от Hong Kong cardiovascular risk study и резултатите на Morita и колектив показват значимо по-високи стойности и на систолното и на диастолното налягане и при трите групи с предиабетно състояние (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) в сравнение с НормГТ.[175,225,245] Liao и колектив също съобщават за значимо по-високи стойности и на систолното и на диастолното налягане при НГТ в сравнение с НормГТ. [147]

Аналогични са данните и на Pascot и колектив при жени с НГТ в сравнение с жени с НормГТ.[196]

По-често се съобщава за значимо повишени стойности на систолното налягане – данните от IRAS, данните на Miyazaki и колектив и на Davies и колектив посочват значимо по-високи стойности на систолното налягане при НГГ, НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ. [65,91,170] Faeh и колектив установяват значимо нарастване в стойностите на систолното налягане при последователния преход през категориите НормГТ-НГГ-НГГ+НГТ-ЗД. [86]

По отношение на диастолното налягане данните са разнородни - Miyazaki и колектив съобщават за значимо по-високи стойности при НГТ в сравнение с НормГТ и липса на разлика между НГГ и НормГТ, докато данните от IRAS посочват обратното – по-високо диастолно налягане при НГГ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ и липса на значима разлика между НГТ и НормГТ. [91,170]

Резултатите от директното съпоставяне на двете предиабетни състояния по отношение на артериалното налягане също са разнопосочни – според някои проучвания между тях липсва значима разлика, [91,149] други установяват по-високо систолно налягане при НГТ в сравнение с НГГ и липса на значима разлика в диастолното налягане между двете предиабетни състояния.[170,192] Отново в няколко проучвания се посочва, че комбинацията от двете отклонения - НГГ+НГТ - е свързана с най-изразени промени - Thomas и колектив и Lim и колектив установяват значимо по-високо и систолно и диастолно налягане при НГГ+НГТ в сравнение с изолираните категории. [149,245] Според резултатите от проучването RIAD, в което анализът на рисковите фактори е направен по пол, при жени няма значими разлики в систолното и диастолното налягане между групите с предиабет и НормГТ, а при мъже само групата с НГГ+НГТ показва значимо повишени стойности на артериалното налягане спрямо НормГТ.[110]

Lim и колектив съобщават за значимо по-висок процент на индивиди със стойности на артериалното налягане над границите, определящи, наличието на артериална хипертония, при предиабет (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) в сравнение с НормГТ, като също се отчита тенденция за по-висок процент на хипертония в групата с НГГ+НГТ в сравнение с изолираните категории. [149] Сходни са данните от Health ABC Study, според които хипертонията е по-честа сред лица със ЗД и предиабет (НГГ и НГТ) в сравнение с лица с НормГТ. [67]

1.3 Серумни липиди и липопротеини

Дислипидемията е основен биохимичен показател на сърдечно-съдов риск. LDL-холестеролът и HDL-холестеролът са сред главните и независими сърдечно-съдови рискови фактори.[182] При захарен диабет тип 2 водещото нарушение в липидния профил е хипертриглицеридемията, която също е независим сърдечно-съдов рисков фактор.[63] При инсулинова резистентност, респективно метаболитен синдром и захарен диабет тип 2, промените в липидния профил се характеризират с така наречената атерогенна триада, представена от повишено ниво на триглицериди, намален HDL-холестерол и малки плътни LDL-частици.[47,139,182,183] Промените в липопротеините с ниска плътност (LDL) при инсулинова резистентност са по-скоро качествени, отколкото количествени, като независимо от нормалните или леко повишени нива на LDL, малките и плътни LDL частици имат по-висок атерогенен потенциал, тъй като са по-склонни към окисление, по-лесно пенетрират в съдовата стена, имат по-нисък афинитет към LDL-рецептора и същевременно по-висок афинитет към scavenger-рецептора на макрофагите.[47,63,139,183] Промените в липопротеините с висока плътност (HDL) също освен количествено намаление, включват и функционални промени, свързани с намалени антиоксидантни и антиатерогенни свойства.[47]

Патофизиологичните механизми, обуславящи атерогенната триада, са свързани с инсулиновата резистентност на нивото на мастната тъкан, най-вече на висцералната, която е резистентна към потискащият ефект на инсулина върху хормон-чувствителната липаза, а от друга страна е с повишена чувствителност към липолитичния ефект на катехоламите, което определя наличието на активна хидролиза на триглицериди и освобождаване на СМК. СМК от висцералното мастно депо постъпват директно в черния дроб посредством системата на *v. portae*, където обуславят повишена продукция на богатите на триглицериди VLDL. Високата концентрация на VLDL повишава активността на CETP (протеин транспортиращ холестеролови естери), което води до повишен клирънс и намалена концентрация на HDL-холестерол и формиране на малки плътни LDL частици.[21,47,82]

СМК имат ключова роля не само в оформянето на характерната дислипидемия при инсулинова резистентност, но също така участват активно в двата основни патогенетични механизма при захарен диабет тип 2 – потискат инсулинова секреция от бета-клетката и индуцират инсулинова резистентност на периферно (мускулно) ниво, на нивото на черния дроб, а също така и в съдовете, феномен, означаван с термина

липотоксичност. Механизмите на липотоксичност, не са напълно изяснени, но се смята, че инсулиновата резистентност се дължи на вътреклетъчно натрупване на токсични метаболити на СМК, които нарушават интрацелуларните сигнални пътища на инсулина и редица етапи от оксидативния и неоксидативен метаболизъм на глюкозата.[74] На нивото на бета-клетката СМК водят до намалена транскрипция и трансляция на проинсулин, намалено окисление на глюкозата и индуцират клетъчната апоптоза. [53] Нови данни показват, че СМК могат директно да активират пътя I κ B/NF κ B, свързан с развитието на възпаление, и по този начин да участват пряко в развитието на атеросклеротичния процес.[27,74]

Промените в липидния профил при състояния на предиабет са сравнително добре изследвани. Отделните проучвания съобщават за различни промени в серумните липиди и липопротеини при предиабет. В по-голямата част от резултатите се съобщава за значимо повишени триглицериди и понижен HDL-холестерол – характерната за захарен диабет и метаболитен синдром дислипидемия, при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ и липса на значима разлика между НГГ и НормГТ.[25,147,170] Промените в тези два показателя на липидния профил се посочват и като основно различие между двете категории на предиабет - НГГ и НГТ, при съпоставяне помежду им. [25,91,260]

Lu и съавтори съобщават, че между различните категории на въглехидратен толеранс-НормГТ, НГГ, НГТ, НГГ+НГТ и НЗД, значима разлика в показателите на липидния профил се установява само по отношение нивото на триглицеридите, като показателя нараства значимо при последователния преход НормГТ-НГГ-НГТ-НГГ+НГТ-НЗД, като между НГГ+НГТ и НЗД разликата в триглицеридите не е значима. В останалите показатели на липидния профил – общ-, HDL- и LDL-холестерол, няма сигнификантна разлика между отделните групи. [154]

Faeh и колектив установяват значимо нарастване на триглицеридите и LDL-холестерола и намаляване на HDL-холестерола при последователния преход през категориите НормГТ-НГГ-НГГ+НГТ-ЗД, като тенденцията е най-силна по отношение на HDL-холестерола. [86]

В проучването BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging), което е едно от проучванията с най-голям брой участници, се установяват значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ и НГГ, докато между НГГ и НормГТ няма значима разлика в липидните показатели.[25]

Wasada и колектив също установяват значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НГГ. Този колектив е изследвал и концентрацията на СМК като установява значимо повишение и групите с НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НГГ.[260]

Данните на Miyazaki и колектив отново посочват значимо по-високи триглицериди и отношение триглицериди/HDL-холестерол при НГТ и НГГ+НГТ спрямо НормГТ, докато между НГГ и НормГТ няма значима разлика в тези два показателя. По отношение на останалите параметри на липидния профил - общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол, резултатите, получени от този колектив, не показват значима разлика между състоянията на предиабет и НормГТ.[170] Сходни са данните и на Liao и колектив - значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол при НГТ в сравнение с НормГТ. [147]

Резултатите от IRAS също показват значимо по-високи триглицериди при НГТ и НГГ+НГТ, както в сравнение с НормГТ, така и спрямо НГГ, докато между НГГ и НормГТ няма значима разлика. Данните от проучването посочват липса на значима разлика в нивата на HDL-холестерол между НГГ и НГТ, както и между тях и НормГТ, докато при НГГ+НГТ HDL-холестеролът е значимо по-нисък в сравнение с НормГТ. По отношение на общия холестерол трите предиабетни категории не се различават значимо помежду си, но при НГТ общият холестерол е значимо повишен в сравнение с НормГТ, докато при НГГ и НГГ+НГТ няма сигнификантна разлика спрямо НормГТ. Нивото на LDL-холестерол не показва значима разлика между отделните групи, но размерът на LDL-частиците е значимо намален при НГТ в сравнение с НормГТ.[91]

Thomas и колектив посочват значимо повишени нива на триглицеридите при НГТ, НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ, като при НГГ+НГТ триглицеридите са значимо по-високи спрямо изолираните категории. По отношение на HDL-холестерола, резултатите на колектива показват значимо понижени нива при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ, и липса на разлика между НГГ и НормГТ. При сравнение на предиабетните състояния помежду им по отношение на HDL-холестерола не се установяват значими разлики. За останалите параметри на липидния профил – общ холестерол и LDL-холестерол, данните на колектива посочват сигнификантно повишение и в трите категории на предиабет в сравнение с НормГТ, без значими разлики помежду им. [245]

Резултатите от проучването RIAD отново посочват значимо нарастване на триглицеридите при прехода от НормГТ към НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, като това се

наблюдава и при двата пола. В това проучване са изследвани и СМК, като резултатите показват значимо повишени нива при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ и при двата пола, а при мъже и спрямо НГТ. Данните от RIAD за нивата на HDL-холестерол показват значимо понижение при жени и от трите категории на предиабет в сравнение с НормГТ без разлика помежду им, а при мъже нивата на HDL-холестерол при НГГ+НГТ са значимо по-ниски в сравнение с НормГТ и НГТ. По отношение нивото на общия холестерол резултатите от проучването показват липса на значима разлика между трите категории на предиабет, както и при сравнение на предиабетните групи с групата с НормГТ. [110]

Pascot и колектив също изследват промените в липидния профил при НГТ диференцирано за двата пола. Резултатите показват значимо по-високи триглицериди, общ холестерол, отношение общ-холестерол/HDL-холестерол и значимо по-нисък HDL-холестерол и при мъже и при жени с НГТ в сравнение с НормГТ, като разликите се заличават след уеднаквяване по площ на висцералната мастна тъкан, с изключение на нивото на триглицеридите при жени, което остава значимо по-високо при НГТ.[195,196] Данните от проучването KORA показват значима разлика между НГТ и НормГТ единствено в нивото на триглицеридите, което и по-високо при НГТ, докато в останалите параметри на липидния профил – общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол, двете групи не се различават значимо. [177]

В по-малък брой проучвания се съобщава за по-изразени промени в нивата на липидите при НГГ в сравнение с НГТ. Данните от VEGAS показват значимо по-високи нива на общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди при НГГ в сравнение с НГТ.[4] Резултатите от проучването Botnia посочват асоциация на НГГ, но не и НГТ с компонентите на метаболитния синдром - значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол при НГГ в сравнение с НормГТ.[250] Резултатите от ARIC Study посочват значимо по-висок LDL-холестерол и значимо по-нисък HDL-холестерол при НГГ в сравнение с НГТ, докато при НГГ нивото на триглицеридите е значимо по-високо спрямо НГГ.[192]

В някои проучвания не се установява значима разлика между НГГ и НГТ в параметрите на липидния профил.[149,178]

1.4 Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP)

Атеросклеротичният процес по същество представлява процес с възпалителен характер, протичащ в съдовата стена.[215] CRP е острофазов белтък, който се приема за универсален и неспецифичен маркер за възпаление.[200] CRP се продуцира главно от хепатоцитите под влияние на цитокини, от които основно значение има IL-6. Нискостепенният възпалителен процес, протичащ при атеросклероза, може да бъде оценен посредством високочувствителен анализ на CRP – hsCRP (hypersensitive CRP), който дава възможност за измерване на по-ниските стойности на CRP (<3mg/l), характеризиращи атерогенезата. [154]

Данните от големи проспективни проучвания като WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), IRAS, WHS (Women's Health Study), Physicians' Health Study, доказват предиктивната стойност на hsCRP за бъдещо развитие на сърдечно-съдови заболявания и захарен диабет. Резултатите от тези проучвания показват, че hsCRP се явява силен предиктор за бъдещи сърдечно-съдови събития и развитие на захарен диабет, като връзката е независима от традиционните рискови фактори за тези заболявания. [93,94,97,210,211,212] Добавянето на hsCRP към оценката на класическите рискови фактори повишава предиктивната сила, а в някои случаи измерването на hsCRP дори превъзхожда някои от традиционните рискови фактори като например LDL-холестерол и отношението общ холестерол/HDL-холестерол.[214] Данните от проучванията IRAS и WHS показват наличие на корелация между hsCRP и компонентите на метаболитния синдром, както и значимо линейно нарастване на hsCRP с нарастване на броя на компонентите на метаболитния синдром.[94,210] Резултатите от WHS посочват една и съща предиктивна стойност на hsCRP и наличието на метаболитен синдром за първо сърдечно-съдово събитие.[213] Съгласно препоръките на АНА (American Heart Association) и CDC (Center for Disease Control and Prevention) от 2002 hsCRP е единственият възпалителен маркер, който се препоръчва за допълнителна оценка на риска от сърдечно-съдови събития при лица с 10-годишен сърдечно-съдов риск, определен според традиционните рискови фактори между 10 и 20%. Според тези препоръки стойности на hsCRP <1mg/l са свързани с нисък риск, стойности между 1-3 mg/l – с умерен риск и стойности >3 mg/l – с висок риск, като при стойности >10 mg/l следва да се изключи възпалителен процес с друга етиология.[198]

Резултатите от изследванията на hsCRP при предиабет, публикувани в медицинската литература, показват значимо повишени стойности на маркера в сравнение с НормГТ.

Маркерът е по-добре проучен при НГТ, докато данните за нивата на CRP при НГТ са по-малко.

Данните на редица изследователски колективи показват значимо по-високи стойности на CRP при НГТ в сравнение с НормГТ. Yuan и колектив съобщават за значимо по-високи нива на hsCRP при НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 в сравнение с НормГТ без значима разлика в нивото на маркера между групите с НГТ и НЗД. Допълнително изследователският колектив установява значима негативна корелация между hsCRP и нивата на HDL-холестерол, адипонектин и индекса на инсулинова чувствителност и позитивна корелация с ИТМ, отношението талия/ханш, систолното налягане и кръвната захар и инсулина на гладно и на 2-я час от ОГТТ и в двете групи с абнормен въглехидратен толеранс.[273]

Tan и колектив установяват значимо по-високи стойности на hsCRP при НГТ в сравнение с НормГТ, като hsCRP се явява независим предиктор за запазване на състоянието на НГТ или за бъдеща прогресия в захарен диабет. [235]

Данните на Choi и колектив показват значимо по-високи нива на hsCRP при НГТ в сравнение с НормГТ и наличие на значима асоциация между hsCRP и компоненти на метаболитния синдром.[51] Подобни са резултатите и на Hashimoto и колектив, които установяват значимо по-високи стойности на hsCRP при лица с НГТ в сравнение с лица с НормГТ, както и наличие на позитивна корелация между hsCRP и ИТМ, триглицеридите, пикочната киселина и кръвната захар на гладно, на 1-я и на 2-я час от ОГТТ, и негативна корелация с нивото HDL – холестерол.[113]

Henareh и колектив съобщават за значимо по-високи нива на hsCRP при пациенти със захарен диабет в сравнение с лица с НГТ и НормГТ, както и за значима независима връзка между нивата на hsCRP и кръвната захар на 2-я час от ОГТТ. [118]

Сравнително по-малко са данните за нивото на CRP при НГТ, както и данните, сравняващи нивата на маркера при отделните предиабетни категории.

Данните на Cardellini и колектив показват значимо по-високи нива на hsCRP при НГТ и захарен диабет в сравнение както с НормГТ, така и с НГТ. [40]

Резултатите от Health ABC Study посочват значимо по-високи нива на hsCRP при лица с предиабет – НГТ и НГТ, и захарен диабет в сравнение с НормГТ. [67]

Данните на Festa и колектив от проучването IRAS показват значимо по-високи нива на CRP при НГТ и НГТ+НГТ както спрямо НормГТ, така и в сравнение с НГТ, докато

между групите с НГГ и НормГТ няма значима разлика в нивото на изследвания маркер.[91]

Lin и колектив съобщават за значимо по-високи нива на hsCRP при лица с НГГ и НГТ в сравнение с НормГТ, както и за наличие на силна връзка между нивата на hsCRP и наличието на НГГ и НГТ, независимо от ИТМ. [150]

Резултатите от проучването CURES (Chennai Urban Rural Epidemiology Study) посочват значимо нарастване на hsCRP при последователния преход през категориите НормГТ без инсулинова резистентност, НормГТ с инсулинова резистентност, НГТ, новооткрит захарен диабет и известен захарен диабет, както и наличие на силна позитивна корелация между hsCRP и индекса НОМА-IR. [71]

1.5 Метаболитен синдром и предиабетни състояния

Метаболитният синдром представлява съвкупност от сърдечно-съдови рискови фактори, сред които основно място заемат затлъстяването от централен тип, хипертонията, дислипидемията (повишени триглицериди, намален HDL-холестерол) и нарушената глюкозна регулация. Други негови характеристики са нискостепенно възпаление и протромботично състояние. Комбинацията на изброените рискови фактори е описана отдавна, като в последните години се обръща внимание на висцералното затлъстяване и свързаната с него инсулиновата резистентност като възможен подлежащ патофизиологичен механизъм, обединяващ отделните компоненти на синдрома.[10] Метаболитният синдром е свързан с два пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания в следващите 5 до 10 години и с пет пъти по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2. [3,10]

Съществуват няколко определения за метаболитен синдром на различни работни групи, като в клиничната практика до момента най-широко използвани са определенията на IDF от 2005 и на NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program, Adult Panel III) от 2001.[182,242] В таблица 2 са представени критериите за дефиниране на метаболитен синдром според определенията на IDF и NCEP ATP III.

Таблица 2. Критерии за дефиниране на метаболитен синдром съгласно определенията на IDF 2005г. и NCEP ATP III 2001г.

IDF 2005г.	NCEP ATP III 2001г.
<p>задължителен критерий:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обиколка на талията ≥ 80 см за жени и ≥ 94 см за мъже (за кавказката раса) <p>плюс, които и да е два от следващите критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>повишени триглицериди</i> - ≥ 1.7 mmol/l или прием на специфична за това нарушение терапия • <i>намален HDL-холестерол</i> – < 1.03 mmol/l за мъже и < 1.29 mmol/l за жени или прием на специфична за това нарушение терапия • <i>повишено кръвно налягане</i> - систолно налягане ≥ 130 mmHg или диастолно налягане ≥ 85 mmHg или лечение на предшестващо диагностицирана артериална хипертония • <i>повишена кръвна захар на гладно</i> - ≥ 5.6 mmol/l или предшестващо диагностициран захарен диабет 	<p>наличие на които и да е три от изброените пет критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • обиколка на талията > 88 см за жени и > 102 см за мъже • <i>повишени триглицериди</i> - ≥ 1.7 mmol/l • <i>намален HDL-холестерол</i> – < 1.03 mmol/l за мъже и < 1.29 mmol/l за жени • <i>повишено кръвно налягане</i> - систолно налягане ≥ 130 mmHg или диастолно налягане ≥ 85 mmHg • <i>кръвна захар на гладно</i> ≥ 6.1 mmol/l

Основните различия в двете определения се състоят в това, че в дефиницията на NCEP ATP III абдоминалното затлъстяване не е задължителен критерий и посочените стойности за обиколка на талията са по-високи.[1] Наличието на няколко дефиниции за MetC затруднява сравнението на резултатите от клинични проучвания. Има данни, че използването на определението на IDF е свързано с установяване на по-висока честота на MetC в сравнение с дефиницията на NCEP ATP III.[24] В опит да се преодолеят различията между отделните дефиниции през 2009г. IDF, NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute), AHA (American Heart Association), WHF (World Heart Federation), International Atherosclerosis Society, International Association for the Study of Obesity, създадоха нова дефиниция за метаболитен синдром, която вероятно ще се наложи в практиката.[10]

Метаболитният синдром и захарният диабет тип 2 се съчетават изключително често. [12,29,127] Данните показват, че и при състояния на предиабет, констелацията от

сърдечно-съдови рискови фактори в голяма част от случаите удовлетворява критериите за дефиниране на метаболитен синдром. Според консенсусното становище на ААСЕ/АСЕ наличието на метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на NCEP АТР III, следва да се разглежда като еквивалент на предиабетно състояние. [54]

Резултатите от проучванията за честотата на метаболитен синдром при състояния на предиабет се различават основно поради различните използвани дефиниции.

В проучването Botnia се установява наличие на MetC при 64% от мъжете и при 42% от жените с предиабетно състояние (НГГ, НГТ) в сравнение със съответно 15% и 10% при мъжете и жените с НормГТ, като е използвано определението за MetC на СЗО от 1998г.[127]

Novoa и колектив в проучването Telde, използвайки определението на IDF 2005 за MetC, установяват наличие на MetC при 13.2% от лицата с НормГТ, при 57.2% от лицата с НГГ, при 64.4% от лицата с НГТ и при 75.6% от лицата с НГГ+НГТ.[178]

Blake и колектив в проучването BLSA прилагат определението на NCEP АТР III, като установяват MetC при 4.0% от лицата с НормГТ, 6.1% от лицата с НГГ, 28.3% при лицата с НГТ и при 46.9% от лицата с НГГ+НГТ.[25]

Kim и съавтори съобщават за 58% MetC при лица с НГГ (кръвна захар на гладно 6.1-6.9 mmol/l) и за 44% при лицата с кръвна захар на гладно между 5.6 и 6.1mmol/l при използване на определението на NCEP АТР III.[133]

Bianchi и колектив в проучването GENFIEV изследват честотата на метаболитен синдром при лица с рискови фактори за развитие на захарен диабет като прилагат няколко дефиниции за MetC – IDF 2005, NCEP АТР III и новата единна дефиниция на IDF/АНА/NHLBI. Получените от тях резултати показват наличие на MetC, съгласно критериите на NCEP АТР III при 42% от лицата с НГГ, 34% от лицата с НГТ, 74% от лицата с НГГ+НГТ, 56% от лицата с НЗД и при 19% от лицата с НормГТ, като при използване на определението на IDF честота леко нараства, а новото определение на IDF/АНА/NHLBI дава най-висока честота на MetC в групите.[24]

II. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния

1. Маркери за окислителен стрес

Окислителният стрес е основен патогенетичен механизъм, свързан с развитие на инсулинова резистентност, бета-клетъчна дисфункция, нарушена глюкозна регулация и захарен диабет, както и с развитие и прогресия на съдови усложнения от микро- и макроваскуларен тип.[43,270] Натрупват се данни за ролята на постпрандиалната хипергликемия като основен фактор, обуславящ продукцията на свободни радикали, като това се наблюдава както при постпрандиалните флукутации на кръвно-захарните нива при захарен диабет, така и при относително кратките постпрандиални пикове на гликемията, характерни за фазата на НГТ.[45,46,57,120,217] Хипергликемията води до окислителен стрес по няколко механизма:

- *претоварване на електронпренасящите системи в митохондриите и свърхпродукция на супероксиден анион (O_2^-)*

Продукцията на супероксиден анион е ключово събитие, което инициира каскада от патогенетични пътища, водещи до увреда на съдовата стена.[36,205,265] Супероксидният анион, посредством ядрената полиаденозиндифосфат-рибоза полимераза (PARP), инхибира GAPDH (глицералдехид-трифосфат-дехидрогеназа) - ключов ензим в гликолизата. Инхибирането на GAPDH води до натрупване на метаболити преди блока и активиране на всички патогенетични пътища, свързани с развитието на съдовите усложнения при хипергликемия – полиолов и хексозаминов път на метоболизъм на глюкозата, продукция на диацилглицерол и активиране на протеинкиназа C, както и на метилглиоксал и формиране на AGEs.[36]

- *полиолов път на метоболизъм на глюкозата*

Полиоловият път е свързан с изчерпване на $NADH^+$, нарушаване на отношението $NADH^+/NAD$ и компроментиране на атниоксидантната защита на клетката. [36,44]

- *глюкоокисление*

В присъствие на метални йони може да настъпи автоокисление на глюкозата и формиране на свободни радикали – хидроксилен анион, водороден пероксид и кетоалдехиди.[14,44,265,266]

- *неензимно гликиране*

Всички етапи от неензимното гликиране на протеините, което протича в условията на хипергликемия, са свързани с генерирането на свободни радикали. Окислителният стрес

от своя страна допълнително стимулира процесите на неензимно гликиране. Самите крайни продукти на гликирането, след свързване със специфични рецептори – RAGE, водят до активиране на пътя NF κ B и до продукцията на свободни радикали. Тясната връзка между неензимното гликиране и окислителния стрес обуславя и обединяването на двата процеса с термина глюкоокисление. [30,101,165,176,265]

- *реакции с участие на NO*

Хипергликемията допринася и за окислителни реакции, свързани с участието на азотния оксид (NO). Хипергликемията води до повишаване на концентрацията на супероксиден анион, който при взаимодействието си с азотния оксид води до формирането на мощния окислител пероксинитрит (ONOO⁻). Пероксинитритът превръща тирозина в структурата на протеините в 3-нитротирозин. [45]

1.1 Миелопероксидаза (МРО)

Напоследък се обръща внимание на ролята на миелопероксидазата и катализираните от нея процеси като важен източник на свободни радикали, участващи в развитието на атеросклеротичния процес.

Роля на МРО в атерогенезата

Миелопероксидазата (МРО) е ензим, отнасящ се към суперфамилията на хемпероксидазите, който е основна съставка на азурофилните гранули на левкоцитите – главно неутрофили, моноцити и макрофаги. МРО катализира образуването на високореактивни свободни радикали и участва в механизмите на естествената защита на организма срещу чужди агенти. Освен тази физиологична роля, през последните години са натрупани множество доказателства за асоциация между МРО и атерогенезата, които показват силна и независима връзка между МРО и сърдечно-съдовия риск. [184,185] Установено е, че МРО катализира реакции, които водят до тъканна увреда и участва във фазите на развитие, изява и усложнения на атеросклеротичния процес.[185]

МРО съучаства в атеросклеротичния процес по няколко механизма. Ензимът и неговите окислени продукти водят до ендотелна дисфункция, липидна пероксидация и допринасят за крайната руптура на атеросклеротичната плака.[185]

- *МРО и ендотелна дисфункция*

МРО участва в атеросклеротичния процес още при неговото инициране като активността на ензима води до ендотелната дисфункция. Изследвания върху клетъчни,

тъканни култури и животински модели са показали, че МРО ограничава бионаличността на азотен оксид и съответно нарушава NO-зависимата вазодилатация, антитромбогенните и антиинфламаторни свойства на ендотела. Това се осъществява по няколко механизма:

- МРО използва като субстрат NO
- МРО посредством хипохлористата киселина инхибира активността на синтазата на NO (NOS)
- МРО и хипохлористата киселина изчерпват кофактора на NOS – NADPH [7,15,153,276]

При хора ролята на МРО за ендотелната дисфункция е оценена в проучване, което установява значима негативна корелация между серумните нива на МРО и нарушението на NO-зависимата, медирана от кръвотока, дилатация на a.brachialis. Тази връзка остава силна и след уеднаквяване по отношение на други сърдечно-съдови рискови фактори, включително CRP. [258]

- *МРО и липидна пероксидация*

В експериментални условия е доказана ролята на МРО в липидната пероксидация, която е централен патогенетичен механизъм в атеросклеротичния процес. Системата МРО/H₂O₂/NO₂⁻ води до генерирането на междинни, високореактивни азотсъдържащи продукти, които нитрират тирозилови остатъци в молекулата на апо-В 100 и инициират липидната пероксидация и превръщането на LDL във високоатерогенния ox-LDL, който има висок афинитет към scavenger рецепторите на макрофагите и води до трансформирането им в пенести клетки.[153,202] Освен в окислителното модифициране на LDL-холестерола, МРО води и до специфично нитриране и хлориране на апо-АI в структурата на HDL, с което нарушава неговите антиатерогенни свойства, свързани с обратния транспорт на холестерола. [153,278]

- *роля на МРО в руптурата на атеросклеротичната плака*

По отношение участието на МРО в крайната руптура на атеросклеротичната плака, експерименталните данни показват, че това се осъществява посредством механизми, медирани от хипохлористата киселина, която активира системата на матриксните металопроотеинази (ММР-7), индуцира апоптозата на съдовия ендотел като води до неговото еродиране, повишава експресията на тъканен фактор и създава условия за тромбообразуване. [98,104,234]

Миелопероксидаза (МРО) и ССЗ

МРО присъства и е каталитично активна в атеросклеротичните лезии.[64] Имунохистохимично и чрез мас спектрометрия в атеросклеротични плаки е доказан хлортирозин и хлорсъдържащи липиди, които са окислително модифицирани продукти, специфични за действието на МРО, получени посредством генерираната от ензима хипохлориста киселина HOCl.[64,116,140,246] Има данни, че индивиди с вроден дефицит на МРО са по-малко склонни към развитие на ССЗ. [140] Определени полиморфизми в гена за МРО, определящи активността на ензима, са свързани с развитието и тежестта на сърдечно-съдовите заболявания. [156,186,199] Установени са значимо повишени нива на ензима в левкоцитите и в серума на пациенти с ИБС в сравнение със здрави контроли, като повишените нива на МРО предсказват наличието на ангиографски белези за ИБС, независимо от наличието на други рискови фактори – CRP и Фрамингамския рисков индекс.[277] Данни от проучвания показват, че изследването на МРО има висока стойност за оценка на риска при пациенти с гръдна болка с или без наличие на миокардна некроза. При пациенти с остър миокарден инфаркт и гръдна болка серумната МРО има прогностична стойност по отношение на риска от последващо значимо сърдечно-съдово събитие или сърдечно-съдова смърт, както в краткосрочен – от 1 до 6 месеца, така и в по-дългосрочен план – от 2 до 5 години.[17,34,42,171,191] МРО, за разлика от класическите биохимични показатели тропнин, CRP и креатин киназа-мускулна фракция (СРК-МВ), е независим предиктор за бъдещо неблагоприятно сърдечно-съдово събитие в следващите 30 дни и 6 месеца и при пациенти с гръдна болка без миокардна некроза. [34]

Миелопероксидаза при лица без клинично изявено ССЗ

По-оскъдни са данните за информативната стойност на ензима в предклиничните стадии на атеросклерозата – при лица без клинично изявено ССЗ и при лица с рискови фактори за ССЗ, конкретно лица с предиабет и метаболитен синдром.

Graessler и съавтори съобщават за трикратно по-високи концентрации на 3-хлортирозин – специфичен за действието на МРО окислен продукт – в състава на апоВ на LDL при лица с НГТ в сравнение с лица с НормГТ [107]. В няколко проучвания върху сравнително големи кохорти се изследва МРО при лица без изявено ССЗ. В проучването EPIC-Norfolk (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) се прави оценка на предиктивната стойност на серумната МРО за бъдещо развитие на

ССЗ при лица без данни за ССЗ. След осемгодишен период на проследяване се сравняват изходните нива на МРО на лицата развили ССЗ заболяване с тези на лицата, които не са развили ССЗ. Установява се, че серумните нива на МРО са значимо по-високи при лицата, развили ССЗ като при тези с фатално сърдечно-съдово събитие нивата на МРО са значимо по-високи в сравнение с нивата при лицата с нефатален сърдечно-съдов инцидент. Резултатите от проучването показват нарастване на риска от развитие на ССЗ с нарастване на серумните концентрации на МРО по квартали като връзката се запазва и след уеднаквяване по традиционните сърдечно-съдови рискови фактори.[168] Wong и колектив установяват значимо нарастване на средните нива на МРО при лица без клинично изявено ССЗ с нарастване на индекса за калциево съдържание в коронарните артерии, който се приема за показател за субклинична атеросклероза. Комбинацията от двата показателя – нива на МРО около и над средните и повшен индекс за калциево съдържание - показва добра предиктивна стойност за бъдещи сърдечно-съдови инциденти.[267]

Meigs и колектив във Framingham Offspring Study изследват връзката между окислителния стрес и инсулиновата резистентност при лица без диабет и в подгрупи с повишен риск от развитие на заболяването – лица с метаболитен синдром или с НГТ. Като маркери за окислителен стрес са използвани плазмената МРО и отношението 8-epi-PGF2 α /креатинин в урина. Резултатите показват липса на значима разлика в плазмените нива на МРО между групите с и без метаболитен синдром, както и с и без НГТ. Липсва значима разлика и в честотата на инсулинова резистентност и средните стойности на НОМА-IR между отделните терцили на концентрациите на плазмената МРО. За разлика от МРО, отношението 8-epi-PGF2 α /креатинин е значимо повишено в групите с метаболитен синдром и НГТ в сравнение с групите без метаболитен синдром и с нормогликемия, като се установява нарастване на честотата на инсулинова резистентност и нарастване на средната стойност на НОМА-IR с нарастване на отношението 8-epi-PGF2 α /креатинин.[166]

1.2 Други маркери за окислителен стрес при предиабетни състояния

При предиабетни състояния и главно при НГТ са изследвани различни маркери за окислителен стрес и нарушена антиоксидантна защита. Публикувани са данни за значимо повишени плазмени концентрации на някои маркери за окислителен стрес като окислен и гликоокислен LDL, малондиалдехид, 8-epi-PGF2- α и субстанции, реагиращи с

тиобарбитурова киселина, както и за понижени концентрации и намалена активност на ензимите, свързани с антиоксидантната защита - каталаза, супероксиддисмутаза, параоксоназа 1, при лица с НГТ в сравнение с контроли с НормГТ. [106,107,129,136,187,224,230,233,256]

Съобщенията за окислителния стрес при НГТ са единични – Su и колектив установяват повишени нива на малондиалдехид и намалена плазмена активност на супероксиддисмутаза при лица с НГТ и НГТ в сравнение с контроли с НормГТ. [233] Повишен окислителен стрес, оценен посредством плазмените нива на нитротирозин, е установен и при индивиди с метаболитен синдром. [85]

2. Маркери за възпаление

Хроничното възпаление се приема за вероятната подлежаща основа, свързваща висцералното затлъстяване, инсулиновата резистентност, захарния диабет и атеросклерозата. Вече е известно, че висцералната мастна тъкан продуцира редица проинфламаторни молекули – цитокини и острофазови белтъци, сред които CRP, TNF α , IL-1, IL-6, IL-18, PAI-1, SAA (серумен амилоид А) и други, и определя състоянието на субклинично възпаление при затлъстяване, метаболитен синдром, захарен диабет и ССЗ. [21,89,109,249]

Освен CRP и други маркери на възпаление също са показали предиктивна стойност по отношение на бъдещото развитие на захарен диабет и сърдечно-съдови събития и са установени в значимо повишени нива освен при захарен диабет и при лица с предиабет.

2.1 Левкоцитен брой

Данните от проучването ARIC показват наличие на връзка между левкоцитния брой и фибриногена от една страна и развитието на захарен диабет от друга.[220] Сигнификантно по-висок левкоцитен брой при НГТ в сравнение с НормГТ е установен и в проучването CURES-26.[104]

2.2 Цитокини и острофазови белтъци

В проучването IRAS е установено, че изходните нива на острофазовите белтъци CRP, PAI-1 и фибриноген са значимо по-високи при лицата развили захарен диабет при проследяването, в сравнение с лицата, които не са развили заболяването, като отношението на шансовете (odds ratio) за развитие на захарен диабет нараства с

повишаване на концентрациите на изследваните маркери.[92] Други анализи от IRAS посочват значимо по-високи нива на фибриноген при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ, докато между групите с НГГ и НормГТ няма значима разлика в нивото на маркера. Аналогични са резултатите от Hong-Kong cardiovascular risk study - значимо повишен фибриноген при НГТ и НГГ+НГТ спрямо НормГТ, без разлика между групите с НГГ и НормГТ. [245]

По отношение на PAI-1 данните от IRAS посочват значимо по-високи нива и при трите категории на предиабет – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ, без значима разлика между групите с НГГ и НГТ.[92] Резултатите от проучването Telde също показват значимо по-високи нива на PAI -1 и при трите групи с предиабет в сравнение с НормГТ, докато по отношение на фибриногена липсва значима разлика между предиабетните категории и НормГТ.[178]

Според резултатите от KORA (Kooperative Gesundheitsforschung im Raum Augsburg 2000) нивата на IL-6 и зависимите от него острофазови белтъци CRP, SAA (серумен амилоид А) и фибриноген са значимо по-високи при НГТ и захарен диабет в сравнение с НормГТ, като с изключение на IL-6, чиито нива са значимо по-високи при захарен диабет, по отношение на останалите маркери на възпаление няма сигнификантна разлика между групите с НГТ и захарен диабет.[177] Lu и съавтори съобщават за значимо по-високи нива на IL-6 при предиабет (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) в сравнение с НормГТ без значима разлика в нивото на маркера между отделните категории на предиабет.[154] Резултатите от проучването DIASPORA показват значимо по-високи нива на IL-6, MCP-1 (macrophage chemoattractant protein-1) и sCD40L (soluble CD40 ligand) при лицата с предиабет (НГГ и НГТ) в сравнение с контролната група с нормален въглехидратен толеранс.[222] Данните от Health ABC Study посочват значимо по-високи нива на hsCRP, IL-6 и TNF- α при 3Д и при предиабет (НГГ и НГТ) в сравнение с НормГТ.[67]

2.3 Матриксна металопроотеиназа 9 (ММР-9)

Към нетрадиционните маркери за сърдечно-съдов риск с предимно възпалителен характер се отнася и матриксна металопроотеиназа 9.

Матриксните металопроотеинази са група цинк-зависими ендопротеази, които участват в разграждането и ремоделирането на междуклетъчния матрикс и заемат важна роля в

развитието на атеросклеротичния процес в съдовата стена. Според субстратната си специфичност и структура се разделят в шест подгрупи:

1. колагенази [ММР -1, -8, -13, -18],
2. стромелизини [ММР -3, -10, -11, -12, -13],
3. колагенази тип IV или желатинази [ММР -2, -9],
4. матрилизини [ММР -7, -26],
5. мембранен тип металопротеинази [МТ-ММР -14, -15, -16, -17, -24, -25],
6. други [ММР -19, -23, -28],

като общият брой на известните до момента металопротеинази е над 30. [115,119,193]

Физиологичната роля на матриксните металопротеинази е свързана с процесите на морфогенеза, клетъчна миграция и ангиогенеза по време на ембрионалното развитие, както и с естественото тъканно ремоделиране и зарастване на раневи повърхности във възрастния организъм.[119,193] При физиологични условия, тъканната активност на матриксните металопротеинази е ниска. Нарушеният баланс в системата на матриксните металопротеинази и техните ендогенни тъканни инхибитори заема важно място в патофизиологичните механизми при редица патологични процеси и заболявания като туморен растеж, инвазия и метастазиране, ревматологични и автоимунни заболявания, белодробен емфизем, левокамерно ремоделиране, атеросклероза и др.[119,193] Смята се, че системата на матриксните металопротеинази и техните тъканни инхибитори има значима роля в развитието на затлъстяване като участва в процесите на диференциация на преадипоцитите, ангиогенезата и ремоделирането на междуклетъчния матрикс на мастната тъкан, които протичат при затлъстяване като ММР-9 се посочва като един от ключовите ензими в този процес. [32,33,48,59,148] Има данни, че ММР-2 и ММР-9 се продуцират и от самите адипоцити. [31]

До момента най-проучени по отношение на връзката си със сърдечно-съдовите заболявания са ММР-2, ММР-3, ММР-9, ММР-10 и тъканните инхибитори на маталопротеиназите TIMP-1 и TIMP-2. Основен субстрат на ММР-9 или желатиназа В е колагенът на базалните мембрани. ММР-9 се секретира от множество клетъчни типове, участващи в развитието на съдовите лезии при атеросклероза – ендотелни клетки, перипцити, фибробласти, съдови гладкомускулни клетки, макрофаги.[115] Има данни, че повишената активност на ензима е свързана с всички етапи на развитие на

атеросклеротичната плака – от най-ранните стадии на клетъчна миграция и пролиферация до дестабилизирането на плаката и нейната руптура.[193]

Имунохистохимично и чрез *in situ* хибридизация е установена повишена експресия на различни металопротеинази в атеросклеротичните плаки.[35] Установена е особено висока концентрация, експресия и активност на MMP-9 в нестабилните плаки, което предполага потенциал MMP-9 да се разглежда като маркер за нестабилност на плаките и за висок риск от съдови инциденти. [99,151,152] При пациенти с ИБС е установена прогностична стойност на плазмените нива на MMP-9 по отношение на риска от бъдещи фатални съдови инциденти, като връзката остава значима и след уеднаквяване по други маркери за възпаление - CRP, IL-6, IL-18 и фибриноген.[26]

В множество публикации, касаещи изследвания на MMP-9 при захарен диабет, се съобщава за значимо по-високи стойности на маркера, особено при пациенти с вече настъпили усложнения от макроваскуларен тип – ИБС и периферна съдова болест.[76,77,157,226,259]

Данните за серумните нива на MMP-9 при предиабет са оскъдни. В проучването DIASPORA се установяват значимо по-високи нива на MMP-9 при предиабет (НГГ и НГТ) и захарен диабет тип 2 в сравнение с НормГТ.[222] Серумните нива на матриксните металопротеинази и техните тъканни инхибитори, са изследвани при лица с други сърдечно-съдови рискови фактори – затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром, които често се съчетават с предиабетните състояния. Значимо повишени нива на MMP-9 са установени при лица с артериална хипертония в сравнение с нормотензивни индивиди, при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално телесно тегло, при лица с дислипидемия в сравнение с лица без липидни нарушения, както и при лица с метаболитен синдром в сравнение с лица без метаболитен синдром.[41,75,78,79,102,105,237,238]

3. Маркери за ендотелна дисфункция

Промените в ендотела са първата стъпка от каскадата от патофизиологични процеси, свързани с развитието на атеросклеротичната плака. [16, 66]

Публикувани са съобщения за различни промени в маркерите за ендотелна дисфункция – разтворими адхезионни молекули sVCAM (soluble vascular cell adhesion molecule) и sICAM (soluble intracellular adhesion molecule), ендотелин-1 (ET-1), E-селектин (E-selectin) и P-селектин (P-selectin), при предиабет и основно при НГТ.

Caballero и колектив установяват повишени нива на ET-1 и sICAM при лица с НГТ в сравнение с лица с НормГТ и липса на значима разлика в нивата на sVCAM между двете групи.[39] Konukoglu и колектив също установяват значимо по-високи нива на sICAM при лица с НГТ в сравнение с контроли с НормГТ.[135] Vishvanathan и колектив съобщават за значимо по-високи нива на ET-1 при НГТ спрямо НормГТ и липса на значима разлика в нивото на разтворимите адхезионни молекули.[257] Сходни са резултатите на Matsumoto и колектив, които не установяват разлика в нивото на разтворимите адхезионни молекули и sE-selectin между лицата с НГТ и НормГТ. При разделяне на групата с НГТ на подгрупи с високо и ниско инсулиново ниво, групата с хиперинсулинемия показва значимо по-високи концентрации на sE-selectin спрямо контролната група.[158] Нарастване в нивата на sVACM с прехода от НормГТ към НГТ и захарен диабет установяват Kowalska и колектив, но не намират разлики в нивото на sICAM между отделните категории на въглехидратен толеранс.[137] Данните от проучването CURES показват повишени нива на sP-селектин при лица с инсулинова резистентност, НГТ, MetC и захарен диабет.[103]

В проучването DIASPORA са изследвани маркери за ендотелна дисфункция и при НГТ, като лицата с НГТ са разгледани в обща група с лицата с НГТ. Резултатите от проучването показват значимо по-високи нива на sVCAM, sICAM и E-selectin при предиабет (НГТ и НГТ, разгледани като една група) в сравнение с НормГТ. [222]

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се направи оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), както и при тяхното съчетание – НГГ+НГТ.

За изпълнението на тази цел се определиха следните задачи:

1. Да се изследват класически сърдечно-съдови рискови фактори и маркери при предиабетни състояния – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ:
 - антропометрични показатели за затлъстяване (ИТМ, обиколка на талията, общотелесна и висцерална мастна тъкан)
 - серумни липиди (общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди и СМК)
 - артериално налягане
 - hsCRP
 - показатели на гликемичен контрол (HbA_{1c})
 - инсулинова резистентност (НОМА-IR)
 - честота на метаболитен синдром
2. Да се изследват някои нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния - НГГ и НГТ:
 - миелопероксидаза (МРО)
 - матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9)
3. Да се направи сравнение на изследваните класически и нетрадиционни сърдечно-съдови рискови фактори и маркери между предиабетни състояния (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) и нормален глюкозен толеранс.
4. Да се направи сравнение на изследваните класически и нетрадиционни сърдечно-съдови рискови фактори и маркери между предиабетни състояния (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет.

5. Да се направи сравнение на изследваните класически и нетрадиционни сърдечно-съдови рискови фактори и маркери между отделните състояния на предиабет - НГГ, НГТ и НГГ+НГТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛ

Изследвани са 1174 лица, от които 665 жени и 509 мъже, на средна възраст 50.23 ± 14.15 години (от 18 до 89 години), със среден ИТМ $29.69 \pm 6.1 \text{ кг/м}^2$.

Участниците са подбрани чрез таргетен скрининг за предиабет и захарен диабет сред лица с повишен риск от развитие на заболяването, провеждан в Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология в периода април 2006г. – май 2010г.

Като лица с повишен риск за развитие на захарен диабет са приети лица с наличие на един или повече от следните основни рискови фактори за захарен диабет:

- първостепенен родственик със захарен диабет
- наднормено тегло или затлъстяване
- артериална хипертония
- дислипидемия
- предшестващо установяване на повишена кръвна захар
- анамнеза за гестационен диабет
- раждане на едър плод ($\geq 4 \text{ кг}$)

Лицата, участващи в изследването, са набрани сред родственици на пациенти, хоспитализирани в Клиника по Диабетология на КЦЕГ, насочвани са от амбулаторната практика от общопрактикуващи лекари и специалисти ендокринолози, както и чрез анонсиране на скрининга в местни медии (радио).

В изследването не участват лица с предшестващо установен захарен диабет тип 2; лица, при които е възможно да бъде установена друга форма на захарен диабет или нарушение на въглехидратния толеранс - захарен диабет при заболявания на панкреаса, при ендокринопатии, при прием на определени групи медикаменти, при наличие на генетични заболявания и др.; лица, приемащи перорални антидиабетни средства, както и лица с клинично изявено сърдечно-съдово заболяване – ИБС, МСБ, периферна съдова болест.

Според въглехидратния толеранс, определен съгласно критериите на СЗО от 2006г, участниците са разпределени в четири групи. В Таблица 3 са представени броят, разпределението по пол, средната възраст и средният ИТМ в групите с различен глюкозен толеранс – НормГТ, НГГ, НГТ, НЗД.

Таблица 3. Брой, разпределение по пол, средна възраст и среден ИТМ на участниците в групите с различен въглехидратен толеранс – нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), новооткрит захарен диабет (НЗД)

група	брой	мъже	жени	възраст	ИТМ кг/м ²
НормГТ	310	150	160	46.77±14.55	28.57±5.86
НГГ	305	119	186	51.48±11.59	30.91±5.71
НГТ	257	96	161	54.45±13.9	30.18±5.57
НЗД	297	139	158	55.8±12.32	30.99±5.78

При самостоятелно разглеждане на групата със съчетание на НГГ и НГТ, групата с НГТ се разделя на две подгрупи:

- група с комбиниран глюкозен интолеранс - НГГ+НГТ
- група с изолиран нарушен глюкозен толеранс - иНГТ

В Таблица 4 са представени броят, разпределението по пол, средната възраст и средният ИТМ в групата с НГТ при разделянето ѝ на групи с изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ) и комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ)

Таблица 4. Брой, разпределение по пол, средна възраст и среден ИТМ на двете групи лица с нарушен глюкозен толеранс – изолиран НГТ (иНГТ) и комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ)

група	брой	мъже	жени	възраст	ИТМ кг/м ²
иНГТ	127	41	86	55.32±15.28	29.50±5.10
НГГ+НГТ	130	55	75	53.62±12.31	30.86±5.94

Някои от изследваните показатели са определени при групи, които са съответно подбрани по пол, възраст и ИТМ. На Таблица 5 и Таблица 6 са представени броят, средната възраст, средният индекс на телесна маса (ИТМ) и разпределението по пол на участниците в групите с различен глюкозен толеранс, при които са изследвани серумна миелопероксидаза (МРО) (Таблица 5), матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9) и имунореактивен инсулин (ИРИ) (Таблица 6).

Таблица 5. Брой, разпределение по пол, средна възраст и среден ИТМ на участниците в групите с различен глюкозен толеранс – НормГТ, НГГ, НГТ и НЗД, при които е изследвана серумна миелопероксидаза

група	брой	мъже	жени	възраст	ИТМ кг/м²
НормГТ	20	10	10	56.3±9.9	32.1±4.7
НГГ	23	11	12	52.7±7.4	32.2±5.8
НГТ	24	12	12	54.0±12.0	32.6±5.8
НЗД	20	10	10	55.0±7.3	32.0±3.9

Таблица 6. Брой, разпределение по пол, средна възраст и среден ИТМ на участниците в групите с различен глюкозен толеранс – НормГТ, НГГ, НГТ и НЗД, при които са изследвани матриксна металопротеиназа 9 и имунореактивен инсулин

група	брой	мъже	жени	възраст	ИТМ кг/м²
НормГТ	63	32	31	49.6±14.2	30.0±5.0
НГГ	62	32	30	49.4±11.1	30.6±5.8
НГТ	62	31	31	49.0±13.8	30.6±6.7
НЗД	62	32	30	48.7±10.6	30.4±5.3

МЕТОДИ

За изпълнението на целите и задачите на настоящото изследване са приложени следните методи:

1. Анкетен метод

- попълване на въпросник за наличие на рискови фактори за развитие на захарен диабет
- анамнеза за минали и съпътстващи заболявания, прием на медикаменти и вредни навици (тютюнопушене)

2. Антропометрични методи

- измерване на ръст и телесно тегло и изчисляване на ИТМ по формулата:
$$\text{ИТМ кг/м}^2 = \text{телесно тегло [кг]} / (\text{ръст [м]})^2$$
- измерване на обиколката на талията в сантиметри – измерването е направено в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени
- измерване на процента на телесната мастна маса и площта на висцералната мастна маса в см^2 - измерването е направено с професионален анализатор на телесен състав InBody 720 (Biospace), използващ осемточков мултичестотен биоимпедансен анализ

3. Физикални изследвания

- измерване на артериалното налягане – артериалното налягане е измерено двукратно в седнало положение с ръчен сфингоманометър с интервал от 5 минути между отделните измервания

4. Функционални тестове

- ОГТТ с измерване на кръвна захар на 0 мин. и 120 мин. в хода на теста. ОГТТ е проведен при стандартни условия, съгласно изискванията на СЗО - сутрин на гладно след 8-14 часова нощно гладуване, със 75г глюкоза на прах, разтворена в 250-300мл вода и изпита в рамките на точно 5 минути. Интервалът от 2 часа между двете венепункции е прекаран в покой, без тютюнопушене и прием на

храна и напитки. Сутринта в деня на изследването, тези от участниците, които приемат редовна медикаментозна терапия (най-често антихипертензивна), са приели медикаментите след провеждане на изследването. Поне 3 дни преди теста участниците не са имали ограничение в приема на въглехидрати ($> 150\text{г}$ дневно).[268]

5. Лабораторни изследвания

Биохимичните показатели са изработени в Клинична лаборатория на КЦЕГ с аналитична система Cobas Integra 400.

- *кръвна захар* – измерена е в серум по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-40 mmol/l (след допълнително разреждане 0-400 ммол/л), аналитична чувствителност на метода 0.03 mmol/l, като епруветките с венозна кръв са центрофугирани непосредствено след вземането на пробата.
- *HbA_{1c}* – измерен е в цяла кръв. Общата хемоглобинова (Hb) концентрация е определена колориметрично, а HbA_{1c} е измерен по имуно-турбидиметричен метод. Крайният резултат е изразен в процент на базата на отношението HbA_{1c}/Hb
- *серумни липиди и липопротеини* – концентрацията на серумните липиди и липопротеини е измерена на гладно след 8-14 часово нощно гладуване.
- *общ холестерол* – определен е по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамин (Roche Diagnostics). Обхват на теста 0-18.1 mmol/l (след разреждане от 0-181 mmol/l), аналитична чувствителност на метода - 0.009 mmol/l.
- *HDL – холестерол* – определен е по директен ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) (HDL cholesterol direct, Roche Diagnostics). Обхват на теста 0-4 mmol/l, аналитична чувствителност на метода 0.01 mmol/l.
- *триглицериди* – измерени са по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и 4-аминофеназон (Roche Diagnostics). Обхват на теста 0-10 mmol/l (след разреждане 0-100 mmol/l), аналитична чувствителност на метода - 0.04 mmol/l.
- *свободни мастни киселини (СМК)* - определени са по ензимен метод на крайните точки.

- *hsCRP* – измерен е високочувствителен CRP по имунотурбидиметричен, усилен от частици метод (CRP-Latex). Обхват на теста 0-160 mg/l (след разреждане 0-1600 mg/l), аналитична чувствителност на метода 0.085 mg/l.

Измерванията на MMP-9 и ИРИ са осъществени в Радиоимунологична лаборатория на КЦЕГ.

- *матрична металопротеиназа 9 (MMP-9)* - серумното ниво на MMP-9 е изследвано на 0 мин. от ОГТТ по имуноензимен метод (ELISA, CalBiochem) в замразен серум, съхраняван при температура - 60°C, като е използвано разреждане 1:40.
- *имунореактивен инсулин (ИРИ)* – измерен е на гладно по имунорадиометричен метод (IRMA, Immunotech), като е използван замразен серум, съхраняван при температура -60°C.

Измерването на MPO е осъществено в Имунологична лаборатория на КЦЕГ.

- *миелопероксидаза (MPO)* - измерена е MPO в серум на 0 мин. и 120 мин. в хода на ОГТТ по имуноензимен метод (MPO ELISA, Immun Diagnostik AG), като е използван замразен серум, съхраняван при температура – 60°C.

6. Индиректно определени показатели

- *LDL-холестерол* – изчислен е по формулата на Friedewald:

$$\text{LDL-холестерол mmol/l} = \text{общ холестерол} - \text{HDL-холестерол} - \text{триглицериди}/2.2$$
 Формулата е прилагана при стойности на триглицеридите < 4.0 mmol/l.
- *Индекс на инсулинова резистентност* – инсулиновата резистентност е определена чрез изчисляване на индекса HOMA-IR (homeostasis assessment model – insulin resistance) по формулата:

$$\text{HOMA-IR} = \text{плазмен инсулин на гладно [mU/l]} \times \text{плазмена глюкоза на гладно [mmol/l]} / 22.5$$

7. Използвани критерии и определения

- *Категории на въглехидратен толеранс* – определени са съгласно критериите на СЗО от 2006г. [209]

На Таблица 7 са представени границите на стойностите на плазмената глюкоза на 0 мин. и 120 мин. в хода на ОГТТ, които определят наличието на НормГТ, НГГ, НГТ и захарен диабет

Таблица 7. Категории на въглехидратен толеранс съгласно критериите на СЗО 2006г.

	плазмена глюкоза на гладно mmol/l	плазмена глюкоза на 120 мин. mmol/l
НормГТ	< 6.1	< 7.8
НГГ	≥ 6.1 и < 7	< 7.8
НГТ	< 7	≥ 7.8 и < 11.1
ЗД	≥ 7 (двукратно) или	≥ 11.1

• *Метаболитен синдром* - за определяне наличието на метаболитен синдром е използвано определението на IDF от 2005г [242], според което метаболитен синдром се приема при наличие на следните критерии:

- задължителен критерий:
 - *централно затлъстяване* - обиколка на талията за кавказката раса ≥ 80 см за жени и ≥ 94 см за мъже
- плюс два от следните четири фактора:
 - *повишени триглицериди* - триглицериди ≥ 1.7 mmol/l или прием на специфична за това липидно нарушение терапия
 - *намален HDL-холестерол* – HDL-холестерол < 1.03 mmol/l за мъже и < 1.29 mmol/l за жени или прием на специфична за това липидно нарушение терапия
 - *повишено кръвно налягане* - систолно налягане ≥ 130 mmHg или диастолно налягане ≥ 85 mmHg или лечение на предшестващо диагностицирана артериална хипертония
 - *повишена кръвна захар на гладно* - кръвна захар на гладно ≥ 5.6 mmol/l или предшестващо диагностициран захарен диабет

8. Статистически методи

Статистическият анализ на данните е извършен със статистически пакет за Windows SPSS версия 16.00 (Chicago, USA) и SAS/STAT.

Резултатите са представени като средна стойност \pm SD. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието p (two-tailed) < 0.05 .

За сравнение на постоянни променливи между групите с различен въглехидратен толеранс е използван еднофакторен дисперсионен анализ – one-way ANOVA - с Post Hoc анализ за множествени сравнения по метода на Sidak при равенство на дисперсиите и по метода на Tamhane's T2 при неравенство на дисперсиите. Хомогенността на дисперсията е определена посредством теста на Levene.

При сравнения между две независими извадки е използван параметричен Т-тест на Стюдънт (Student's t-test) при анализ на данни с нормално разпределение и непараметричен тест на Mann-Whitney за данни, чието разпределение се различава от нормалното.

Анализът на всички изследвани показатели с изключение на антропометричните е осъществен при контрол на влиянието на възраст, пол и ИТМ.

За изследване на взаимовръзката между променливи е използван корелационен анализ с използване на параметричен (Pearson) и непараметричен (Spearman) коефициент на линейна корелация.

РЕЗУЛТАТИ

I. Класически фактори и маркери на сърдечно-съдов риск

1. Антропометрични показатели за затлъстяване

Средните стойности и стандартните отклонения на изследваните антропометрични показатели за затлъстяване в групите с различен въглехидратен толеранс са представени на Таблица 8.

Таблица 8. Средни стойности и стандартни отклонения на изследваните антропометрични показатели – индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талия, процент телесна мастна тъкан, площ на висцерална мастна тъкан, в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

антропометричен показател	НормГТ	НГГ	НГТ	иНГТ	НГГ+НГТ	НЗД
ИТМ кг/м ²	28.57± 5.86	30.91± 5.71	30.18± 5.57	29.50± 5.10	30.86± 5.94	30.99± 5.78
обиколка талия см	96.32± 14.84	103.31± 12.62	103.05± 13.00	101.69± 12.81	104.39± 13.11	106.07± 13.96
% телесна мастна тъкан	33.87± 9.38	35.76± 9.31	36.40± 8.23	36.82± 7.58	35.98± 9.85	35.83± 8.45
висцерална мастна тъкан см ²	131.74± 46.94	152.59± 41.17	151.62± 40.45	149.57± 39.17	152.99± 41.5	160.54± 42.40

Антропометричните показатели за затлъстяване са изследвани допълнително разделно за двата пола. Резултатите от анализа на данните при жени и мъже в групите с различен въглехидратен толеранс са представени съответно на Таблица 9 и Таблица 10.

Таблица 9. Средни стойности, стандартни отклонения и ниво на значимост (p) на разликата в средните стойности на антропометричните показатели – индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талия, процент телесна мастна тъкан, площ на висцерална мастна тъкан, **при жени** в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

антропометричен показател	НормГТ	НГГ	НГТ	иНГТ	НГГ+НГТ	НЗД
ИТМ кг/м ²	28.57±6.05	32.11±6.25*** ~ [^]	30.11±5.38*	29.40±4.84	30.94±5.86*	31.23±5.84***
обиколка талия см	94.30±14.57	102.81±13.27***	100.34±11.81***	99.02±11.32* [^]	101.91±12.27***	104.18±13.21***
телесна мастна тъкан %	36.72±8.40	41.22±6.22***	40.22±6.36***	39.94±5.48*	40.55±7.27**	40.74±7.07***
висцерална мастна тъкан см	133.64±47.83	156.94±43.31***	150.96±41.51*	146.08±38.96	154.42±43.37	160.79±44.34***

* p<0.05 спрямо НормГТ ** p<0.001 спрямо НормГТ *** p<0.0001 спрямо НормГТ

~ p<0.05 спрямо НГТ ^ p<0.05 спрямо НЗД #p<0.005 спрямо иНГТ

Таблица 10. Средни стойности, стандартни отклонения и ниво на значимост (p) на разликата в средните стойности на антропометричните показатели – индекс на телесна маса (ИТМ), обиколка на талия, процент телесна мастна тъкан, площ на висцерална мастна тъкан, **при мъже** в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

антропометричен показател	НормГТ	НГГ	НГТ	иНГТ	НГГ+НГТ	НЗД
ИТМ кг/м ²	28.58±5.33	29.03±4.13	30.30±5.90*	29.70±5.65	30.75±6.10	30.71±5.73***
обиколка талия см	101.84±14.20	104.14±11.51	107.35±13.70*	107.15±14.06	107.5±13.56	108.33±14.52***
телесна мастна тъкан %	26.18±7.34	27.41±6.70 [^]	30.20±7.08***	30.75±7.47**	29.76±6.80*	30.32±6.17***
висцерална мастна тъкан см ²	126.30±44.06	146.80±37.69*	152.54±39.32 [#]	154.89±39.94	151.10±39.53*	160.25±40.33***

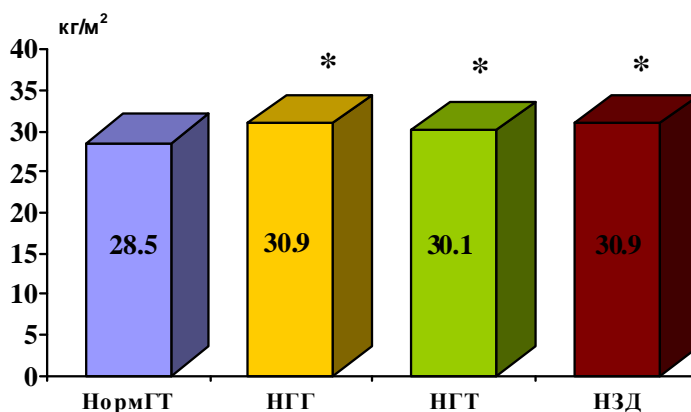
* p<0.05 спрямо НормГТ ** p<0.001 спрямо НормГТ *** p<0.0001 спрямо НормГТ

p<0.05 спрямо НГГ ^ p<0.05 спрямо НЗД

- **Индекс на телесна маса (ИТМ)**

Средният ИТМ в четирите групи с различен глюкозен толеранс – НормГТ, НГГ, НГТ, НЗД, е представен на Фигура 1.

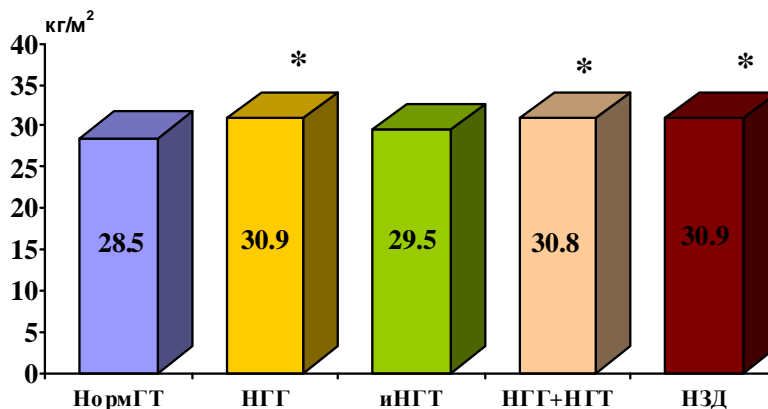
Фигура 1. Индекс на телесна маса (ИТМ) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.0001$ vs НормГТ

На Фигура 2 е представен средният ИТМ в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 2. Индекс на телесна маса (ИТМ) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

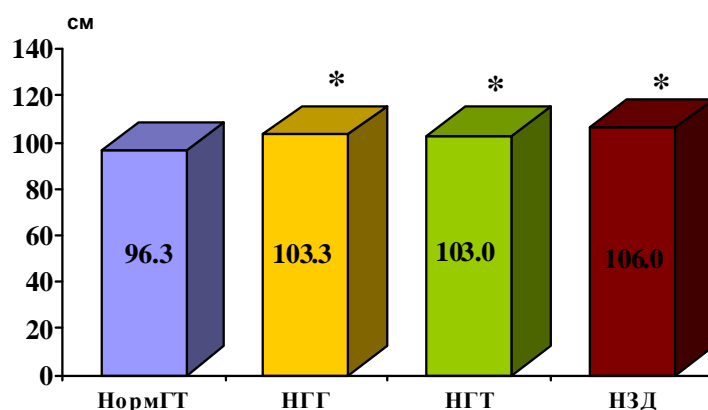


* $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

• **Обиколка на талия**

Средните стойности на обиколката на талията в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 3.

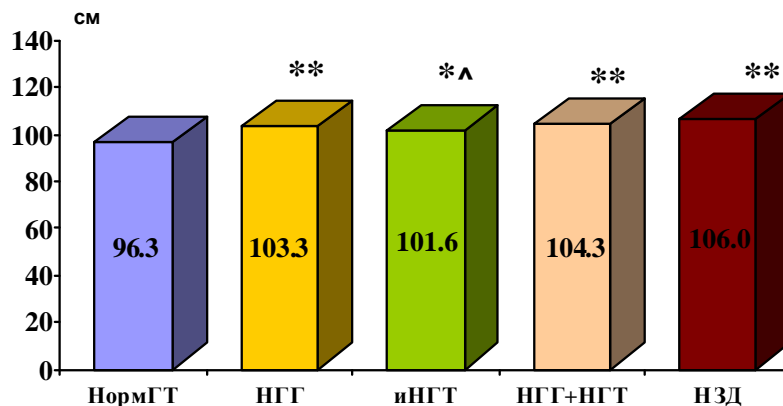
Фигура 3. Обиколка на талията в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 4 са представени средните стойности на обиколката на талията в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

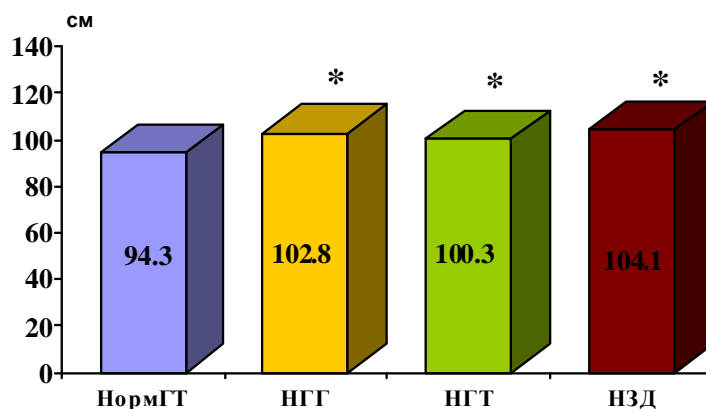
Фигура 4. Обиколка на талията в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.001$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ
^ $p < 0.05$ спрямо НЗД

Средните стойности на обиколката на талията при жени в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 5.

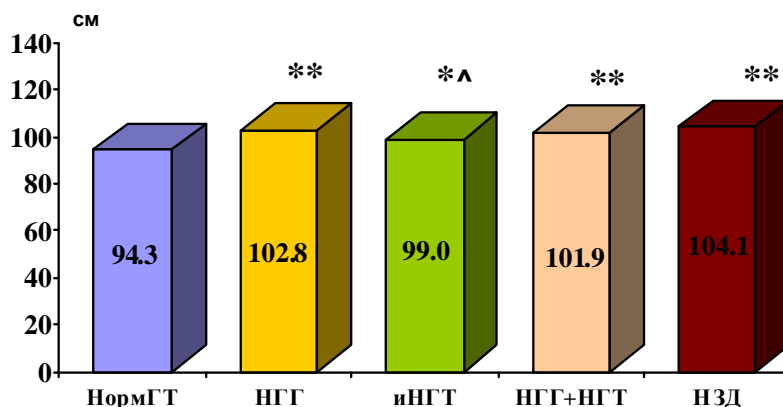
Фигура 5. Обиколка на талията при жени в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 6 са представени средните стойности на обиколката на талията при жени в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 6. Обиколка на талията при жени в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

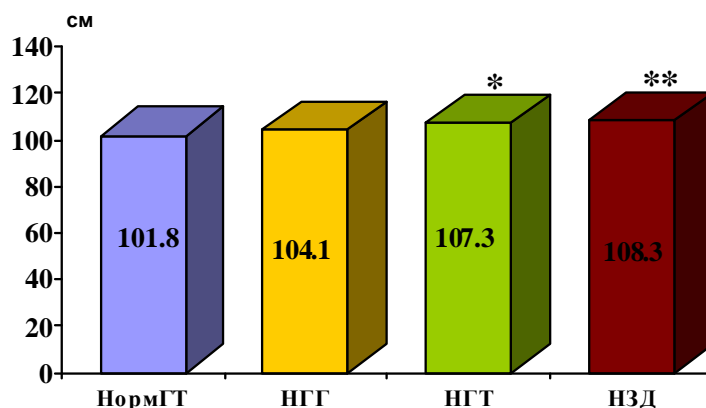


* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

^ $p < 0.05$ спрямо НЗД

Средните стойности на обиколката на талията при мъже в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 7.

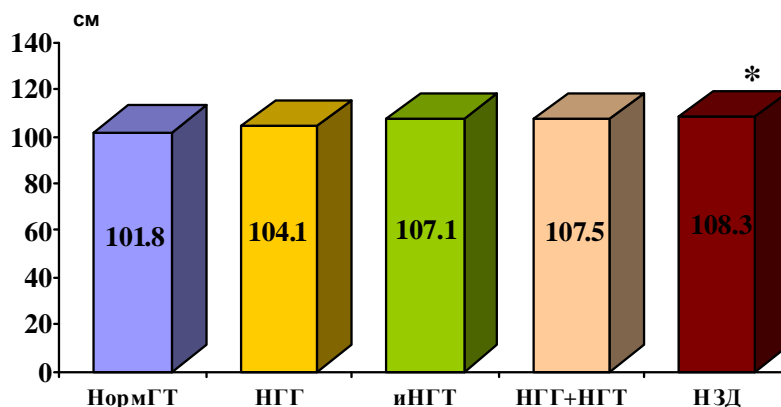
Фигура 7. Обиколка на талията при мъже в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p=0.005$ спрямо НормГТ
** $p<0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 8 са представени средните стойности на обиколката на талията при мъже в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 8. Обиколка на талията при мъже в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

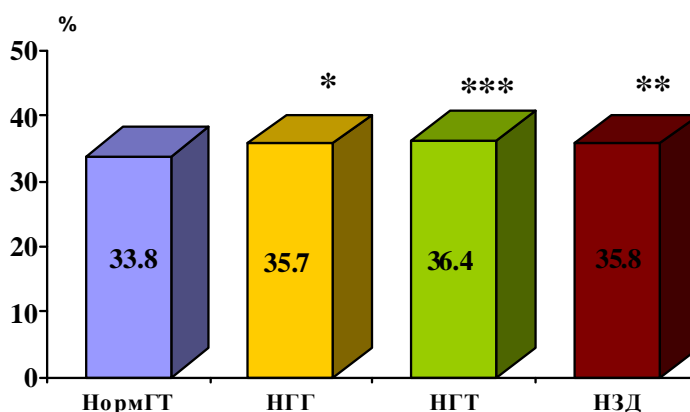


* $p<0.0001$ спрямо НормГТ

• *Телесна мастна тъкан*

Средният процент на телесна мастна тъкан в четирите групи с различен въглехидратен толеранс е представен на Фигура 9.

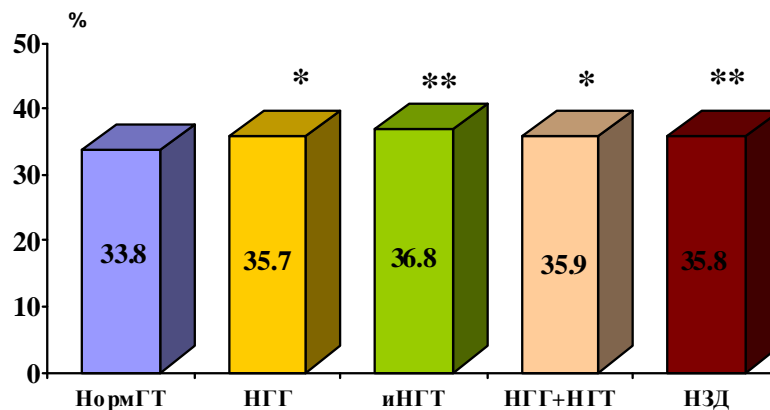
Фигура 9. Процент на телесна мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.01$ спрямо НормГТ; *** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 10 е представен средният процент на телесната мастна тъкан в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 10. Процент на телесна мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

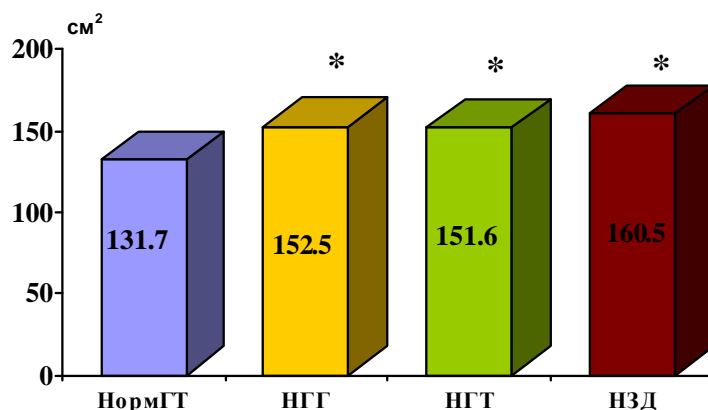


* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.01$ спрямо НормГТ

• **Висцерална мастна тъкан**

Средната площ на висцерална мастна тъкан в четирите групи с различен въглехидратен толеранс е представена на Фигура 11.

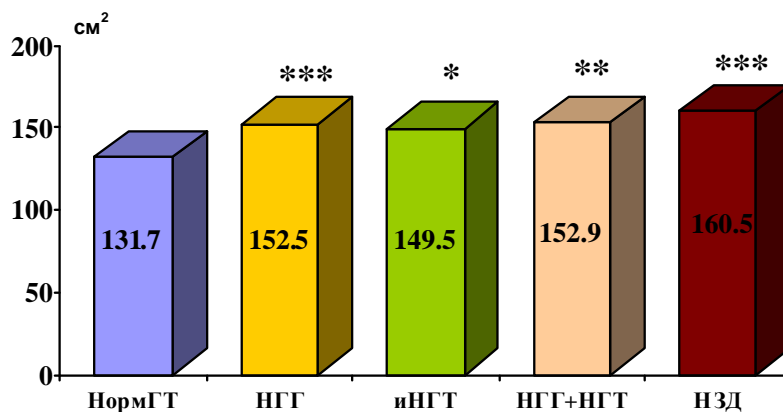
Фигура 11. Площ на висцералната мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На фигура 12 е представена средната площ на висцералната мастна тъкан в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 12. Площ на висцералната мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

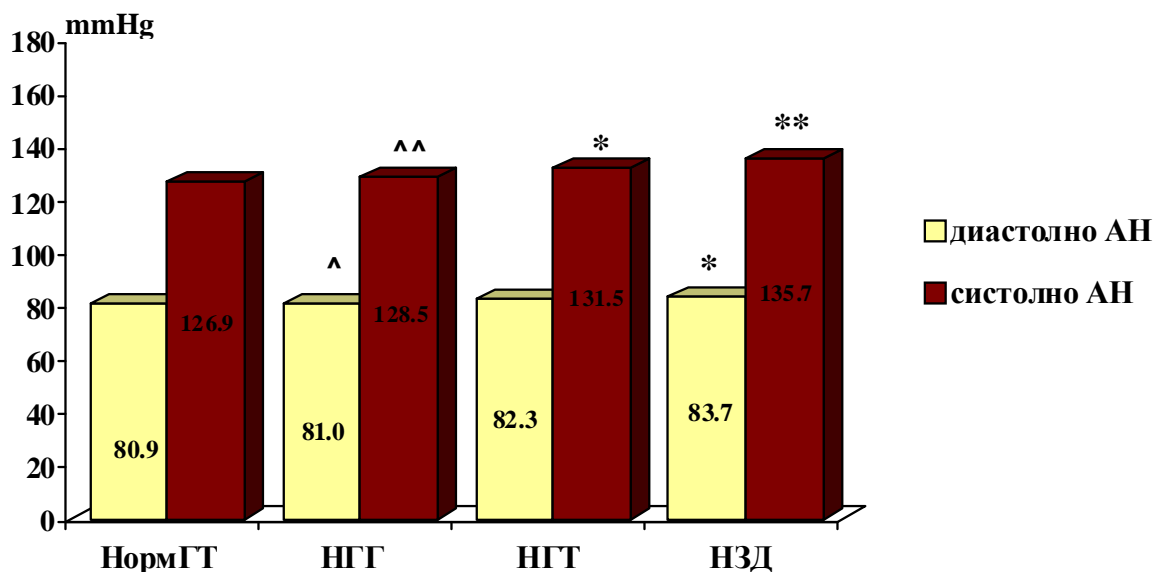


* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ спрямо НормГТ; *** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

2. Артериално налягане

Средните стойности на систолното и диастолното артериално налягане в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 13.

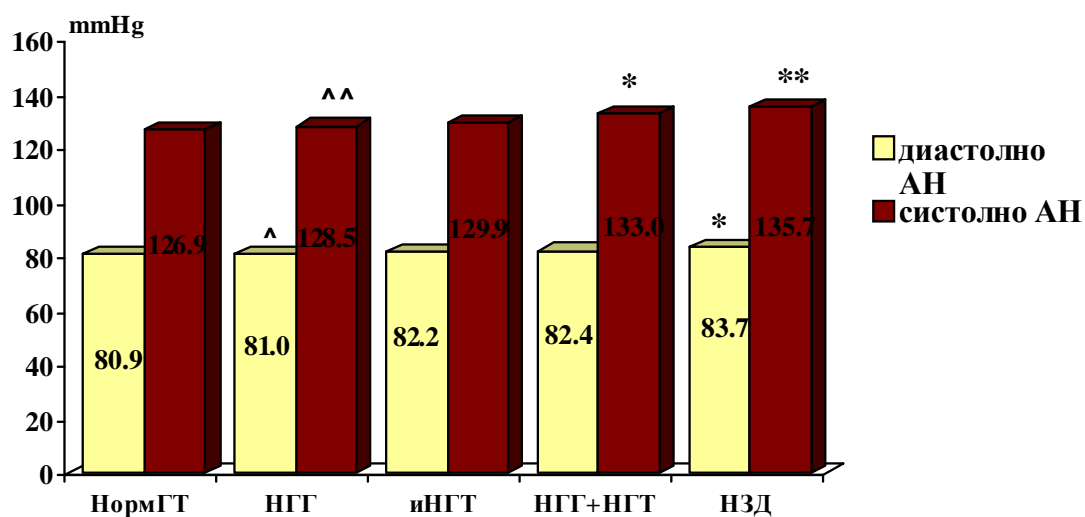
Фигура 13. Артериално налягане (АН) (сistolно и диастолно) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



^ $p < 0.05$ спрямо НЗД; ^^ $p < 0.001$ спрямо НЗД
* $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 14 са представени средните стойности на систолното и диастолното артериално налягане в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГТ+НГТ

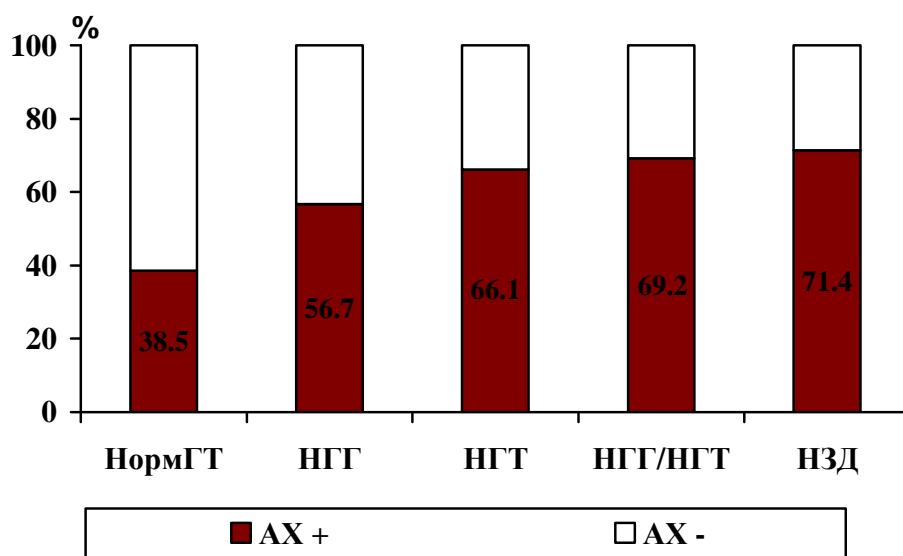
Фигура 14. Артериално налягане (АН) (систолно и диастолично) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



[^] $p < 0.05$ спрямо НЗД; ^{^^} $p < 0.001$ спрямо НЗД
^{*} $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ^{**} $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 15 е представен процентът на лица с установена артериална хипертония в групите с различен въглехидратен толеранс.

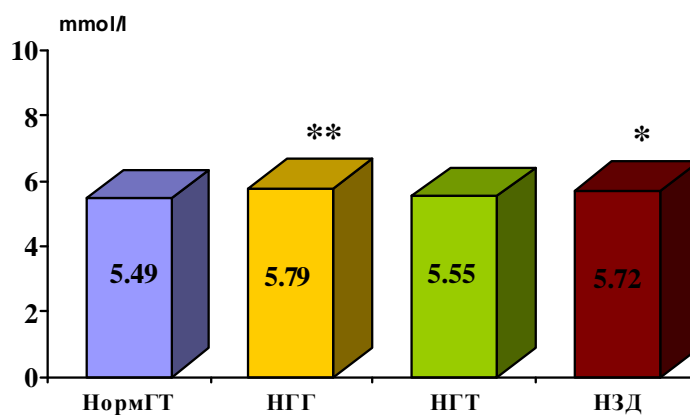
Фигура 15. Процент на лицата с установена артериална хипертония (АХ) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



3. Серумни липиди и липопротеини

Средните нива на общ холестерол в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 16.

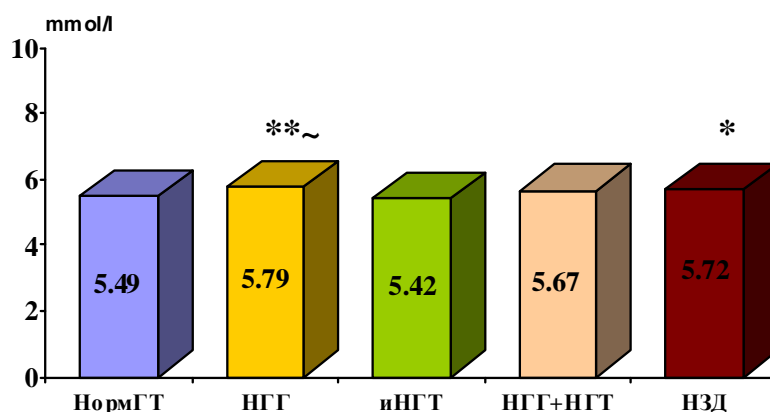
Фигура 16. Общ холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.001$ спрямо НормГТ

На Фигура 17 са представени средните нива на общ холестерол в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

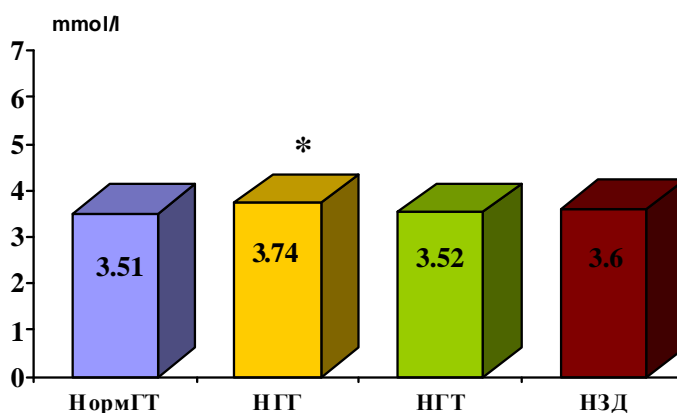
Фигура 17. Общ холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.001$ спрямо НормГТ
~ $p < 0.05$ спрямо иНГТ

Средните нива на LDL-холестерол в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 18.

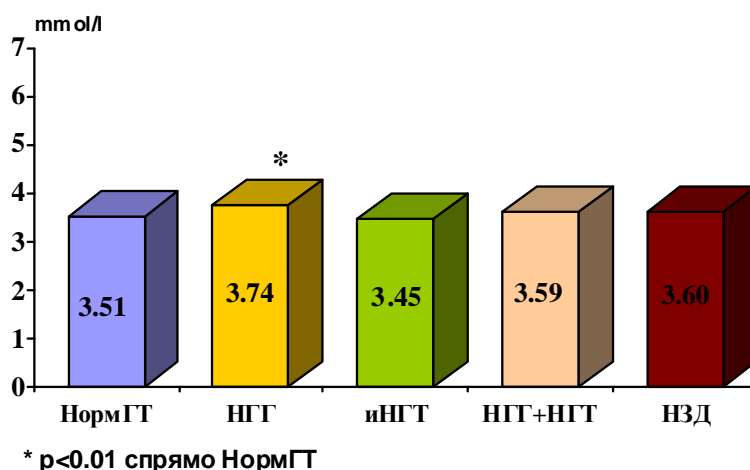
Фигура 18. LDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.01$ спрямо НормГТ

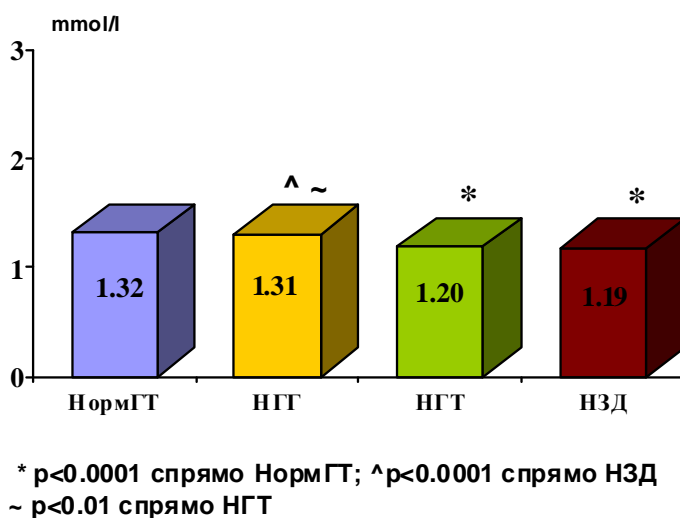
На Фигура 19 са представени средните нива на LDL-холестерол в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГТ+НГТ.

Фигура 19. LDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГТ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



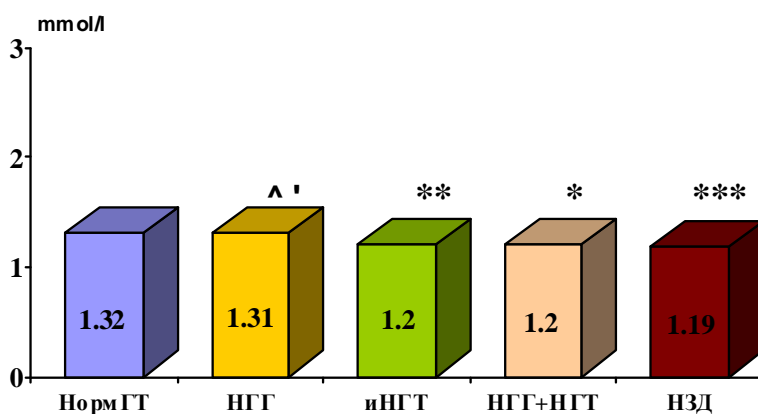
Средните нива HDL-холестерол в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 20.

Фигура 20. HDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



На Фигура 21 са представени средните нива на HDL-холестерол в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 21. HDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

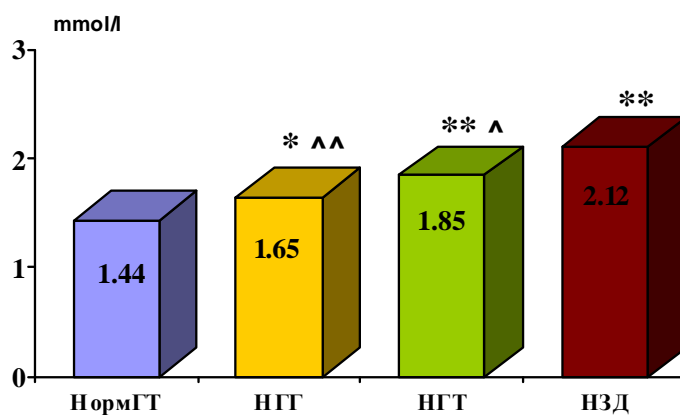


* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.01$ спрямо НормГТ; *** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

^ $p < 0.0001$ спрямо НЗД; ' $p < 0.05$ спрямо НГГ+НГТ

Средните нива триглицериди в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 22.

Фигура 22. Триглицериди в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

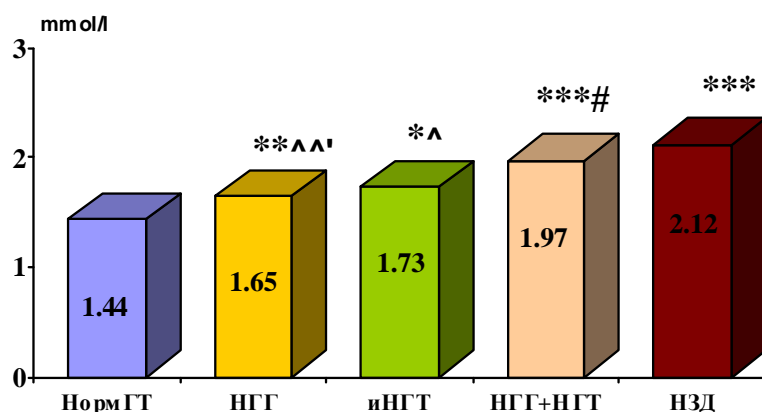


* $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

^ $p < 0.01$ спрямо НЗД; ^^ $p < 0.0001$ спрямо НЗД

На Фигура 23 са представени средните нива на триглицериди в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГТ+НГТ.

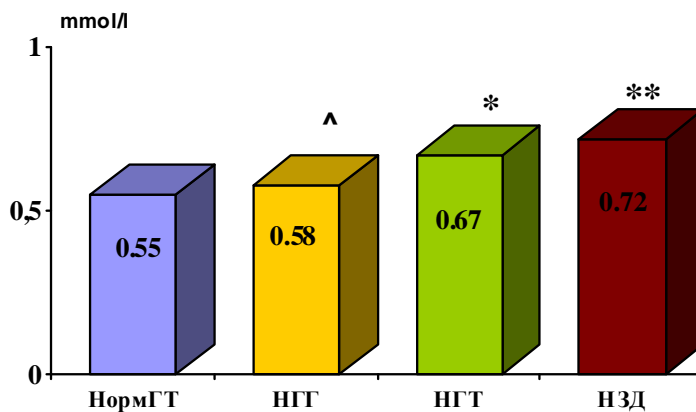
Фигура 23. Триглицериди в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.01$ спрямо НормГТ; *** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ
 ^ $p = 0.001$ спрямо НЗД; ^^ $p < 0.0001$ спрямо НЗД
 # $p = 0.01$ спрямо НГГ

Средните нива на СМК в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 24.

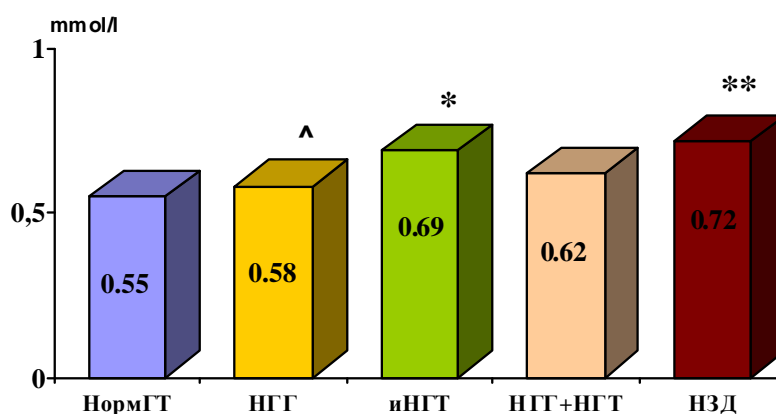
Фигура 24. Свободни мастни киселини (СМК) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.01$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ
 ^ $p < 0.01$ спрямо НЗД

На Фигура 25 са представени средните нива на СМК в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГТ+НГТ.

Фигура 25. Свободни мастни киселини (СМК) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГТ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГТ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

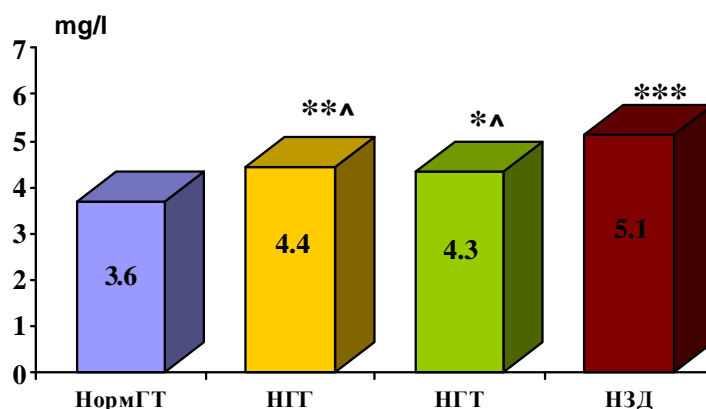


* $p < 0.001$ спрямо НормГТ; ** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ
^ $p < 0.01$ спрямо НЗД

4. Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP)

На Фигура 26 са представени средните нива на hsCRP в четирите групи с различен въглехидратен толеранс.

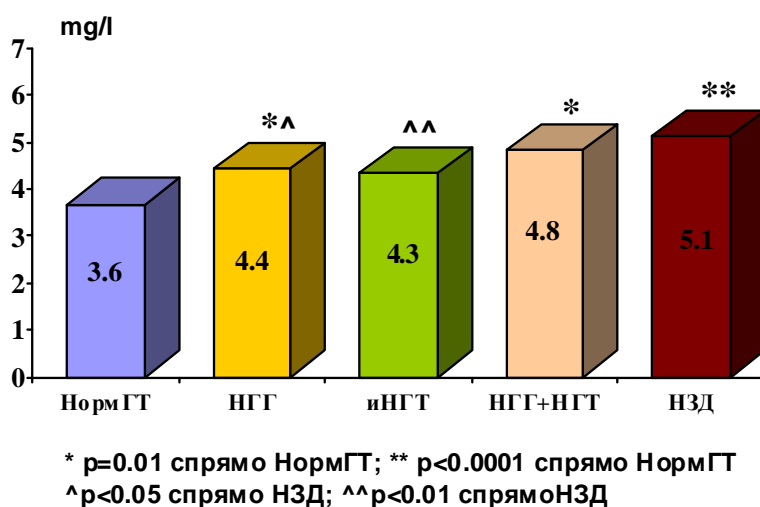
Фигура 26. hsCRP в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГТ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; ** $p = 0.01$ спрямо НормГТ; *** $p < 0.0001$ спрямо НормГТ

На Фигура 27 са представени средните стойности на hsCRP в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ

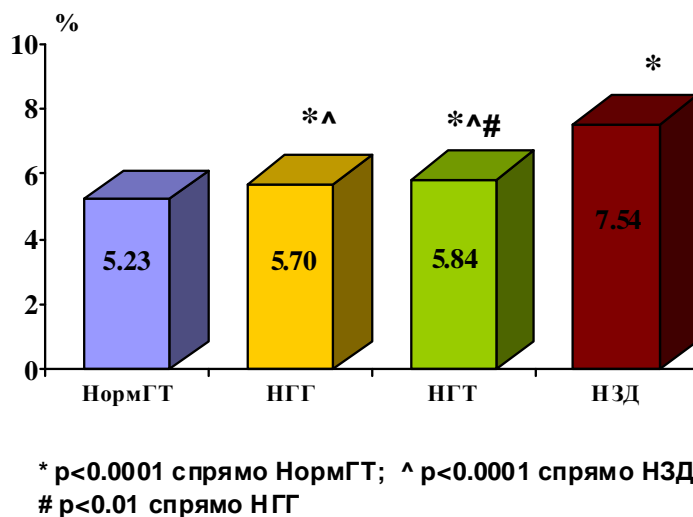
Фигура 27. hsCRP в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



5. Показатели на гликемичен контрол - HbA_{1c}

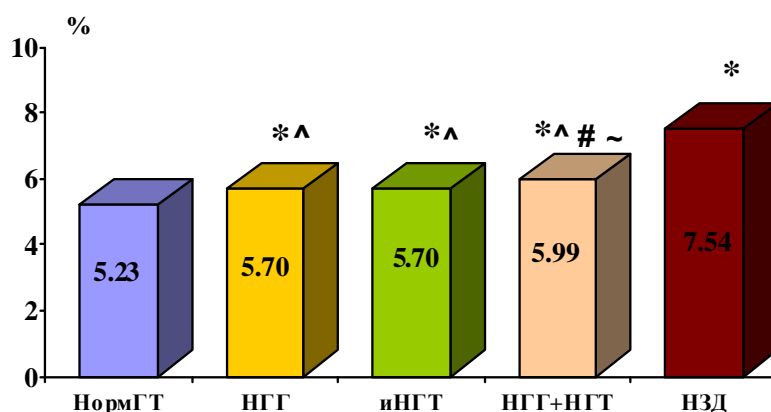
Средните нива на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 28.

Фигура 28. Гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



На фигура 29 са представени средните нива на гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ.

Фигура 29. Гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

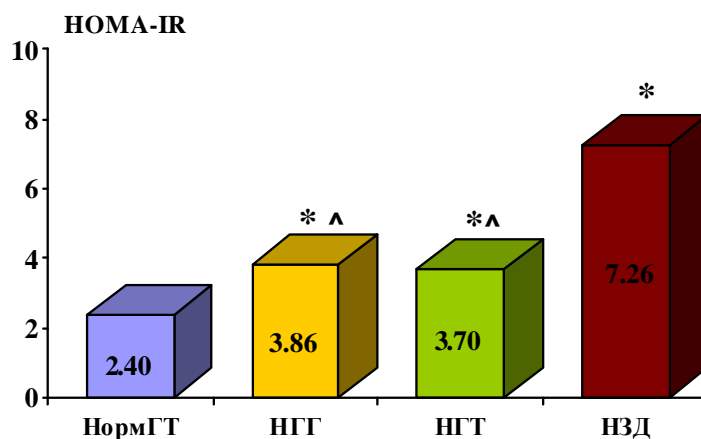


* p<0.0001 спрямо НормГТ; ^p<0.0001 спрямо НЗД
p<0.0001 спрямо НГГ; ~ p<0.0001 спрямо иНГТ

6. Инсулинова резистентност

Средните стойности на индекса на инсулинова резистентност НОМА-IR в групите с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 30.

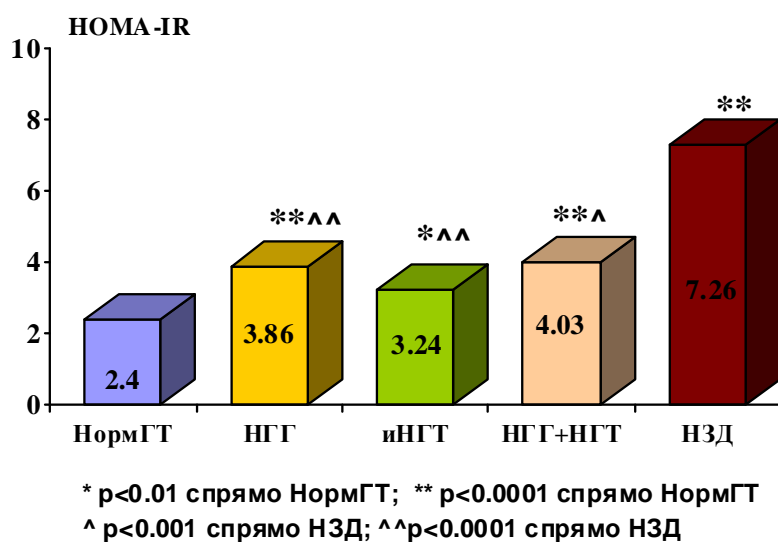
Фигура 30. Индекс на инсулинова резистентност НОМА-IR в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* p<0.0001 спрямо НормГТ; ^p<0.0001 спрямо НЗД

На Фигура 31 са представени средните стойности на индекса на инсулинова резистентност НОМА-IR в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс – НГГ+НГТ.

Фигура 31. Индекс на инсулинова резистентност НОМА-IR в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



Средните стойности и стандартните отклонения на изследваните класически фактори и маркери на сърдечно-съдов риск са представени на Таблица 11.

Таблица 11. Средни стойности и стандартни отклонения на артериално налягане (систолично и диастолично), показатели на липидния профил (общ холестерол, LDL – холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, свободни мастни киселини - СМК), hsCRP, HbA1c, имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ), кръвна захар на гладно (КЗ) и индекс за инсулинова резистентност НОМА-IR, в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

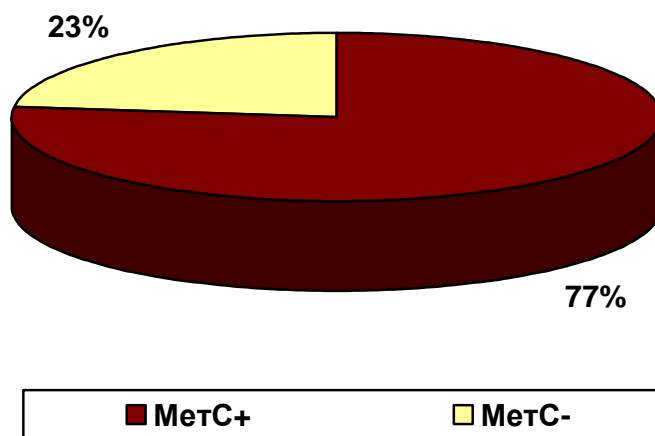
показател	НормГТ	НГГ	НГТ	иНГТ	НГГ+НГТ	НЗД
систолично налягане mmHg	126.94± 19.44	128.52± 18.06	131.59± 21.35	129.91± 18.83	133.05± 23.29	135.72± 20.77
диастолично налягане mmHg	80.96± 12.71	81.00± 10.96	82.34± 11.71	82.27± 10.49	82.40± 12.70	83.73± 12.09
общ холестерол mmol/l	5.49± 1.11	5.79± 1.07	5.55± 1.20	5.42± 1.25	5.67± 1.13	5.72± 1.18
LDL-холестерол mmol/l	3.51± 0.98	3.74± 0.94	3.52± 1.01	3.45± 1.07	3.59± 0.94	3.60± 1.00
HDL-холестерол mmol/l	1.32± 0.38	1.31± 0.37	1.20± 0.34	1.20± 0.37	1.20± 0.30	1.19± 0.36
триглицериди mmol/l	1.44± 0.80	1.65± 0.88	1.85± 1.32	1.73± 1.28	1.97± 1.34	2.12± 1.24
СМК mmol/l	0.55± 0.13	0.58± 0.19	0.67± 0.20	0.69± 0.23	0.62± 0.12	0.72± 0.18
HbA1c %	5.23± 0.60	5.70± 0.61	5.84± 0.62	5.70± 0.60	5.99± 0.61	7.53± 1.69
ИРИ mIU/L	9.82± 5.70	13.27± 7.10	13.4± 7.73	13.0± 7.07	13.74± 8.30	16.92± 10.2
КЗ mmol/l	5.35± 0.43	6.46± 0.30	6.08± 0.63	5.57± 0.42	6.58± 0.32	9.11± 2.84

7. Метаболитен синдром при предиабетни състояния

Честотата на метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на IDF от 2005г, в цялата изследвана група от лица с повишен риск за развитие на захарен диабет е представена на Фигура 32.

Фигура 32. Процент на лица с метаболитен синдром (MetC) в изследваната група от лица с повишен риск от развитие на захарен диабет;

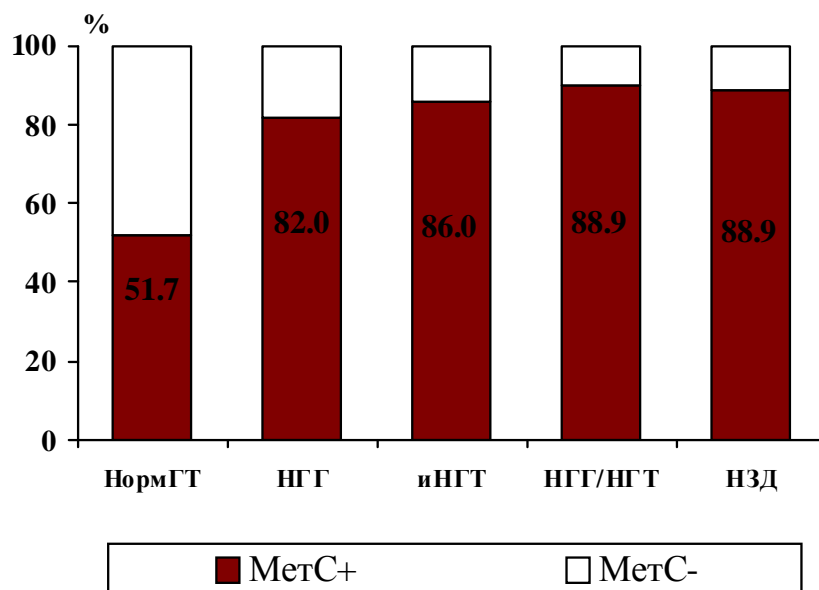
MetC + наличие на метаболитен синдром, MetC - липса на метаболитен синдром.



Процентът на лица с метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на IDF от 2005г, в групите с различен въглехидратен толеранс е представен на Фигура 33.

Фигура 33. Процент на лицата с метаболитен синдром (MetC) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД);

MetC + наличие на метаболитен синдром, MetC - липса на метаболитен синдром.



II. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск

Средните стойности и стандартните отклонения на изследваните нетрадиционни маркери за сърдечно съдов риск - МРО и MMP-9 - са представени на Таблица 12.

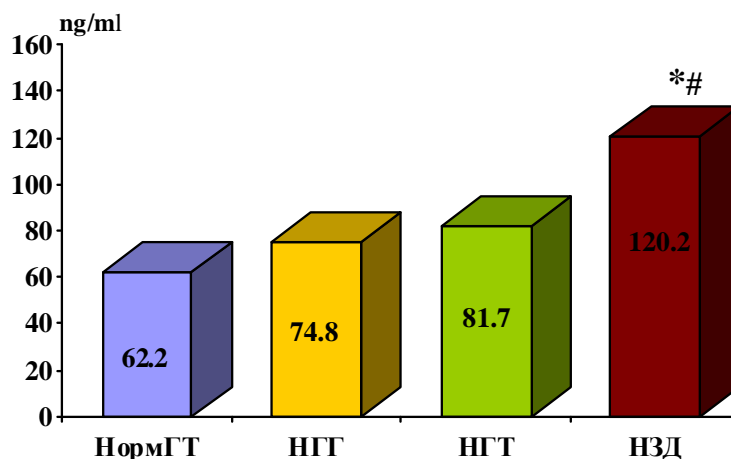
Таблица 12. Средни стойности и стандартни отклонения на нетрадиционните маркери на сърдечно-съдов риск – миелопероксидаза (МРО) и матриксна металопротеиназа 9 (MMP 9) - в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

показател	НормГТ	НГГ	НГТ	НЗД
МРО 0 мин. ng/ml	62.3± 38.0	74.8± 31.3	81.7± 76.14	120.2± 82.3
МРО 120 мин. ng/ml	112.8± 92.4	85.4± 66.7	100.0± 81.7	168.7± 130.6
MMP-9 ng/ml	328.6± 211.0	349.2± 185.0	334.9± 192.2	343.4± 198.3

1. Серумна миелопероксидаза (МРО)

Средните нива на серумната МРО на гладно в четирите групи с различен глюкозен толеранс са представени на Фигура 34.

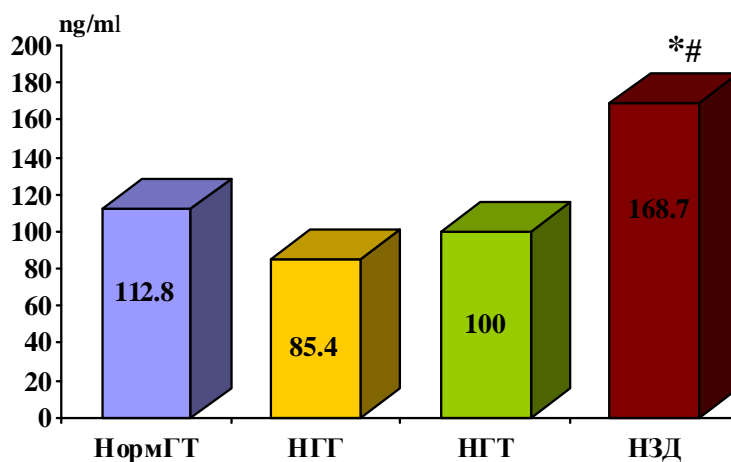
Фигура 34. Серумни нива на миелопероксидаза (МРО) на гладно в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; # $p < 0.05$ спрямо НГГ

Средните нива на серумната МРО на 120 мин. в хода на ОГТТ в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 35.

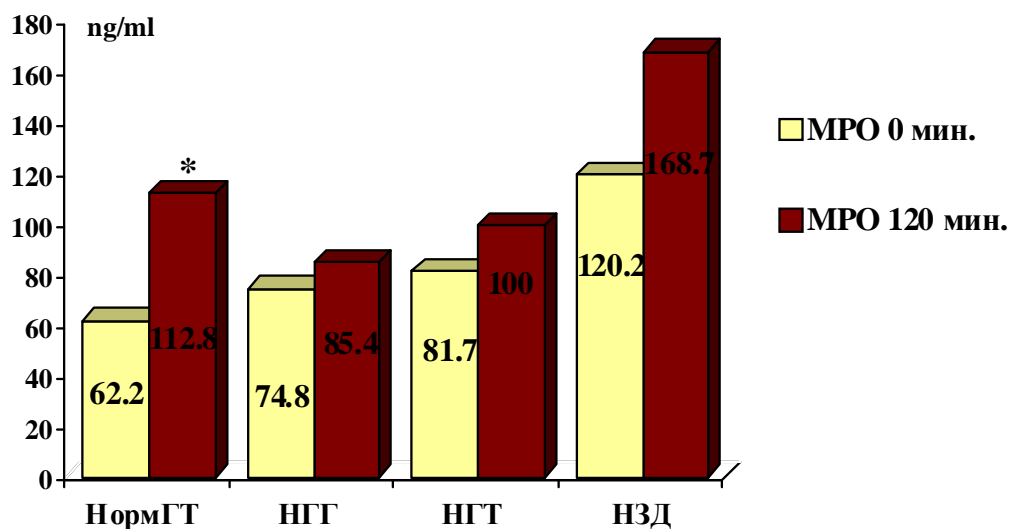
Фигура 35. Серумни нива на миелопероксидаза (МРО) на 120 мин. в хода на орален глюкозо-толерансен тест в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* $p < 0.05$ спрямо НормГТ; # $p < 0.05$ спрямо НГГ

Сравнението на нивата на серумната миелопероксидаза на гладно и след обременяване в четирите групи с различен глюкозен толеранс е представено на Фигура 36.

Фигура 36. Серумни нива на миелопероксидаза (МРО) на 0 мин. и 120 мин. в хода на орален глюкозо-толерансен тест в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

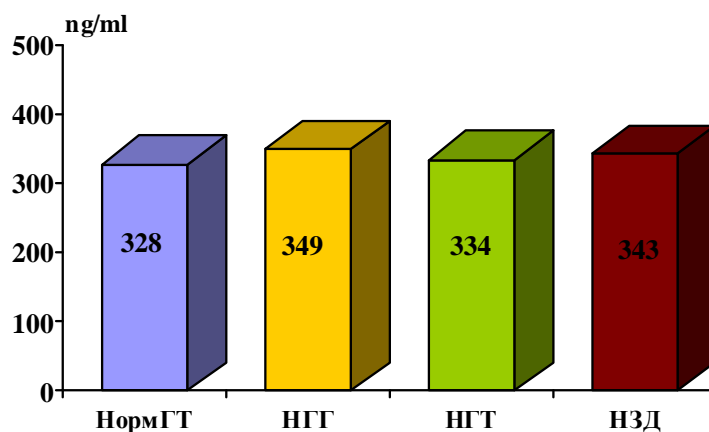


* $p < 0.05$ МРО 0 мин. спрямо МРО 120 мин.

2. Матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9)

Средните нива на серумната ММР-9 в четирите групи с различен въглехидратен толеранс са представени на Фигура 37.

Фигура 37. Матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



Резултатите от анализа на връзката между ММР-9 и някои показатели на гликемичния контрол, фактори и маркери на сърдечно-съдов риск са представени на Таблица 13.

Таблица 13. Корелация между матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9) и показатели на гликемичен контрол (кръвна захар на гладно, кръвна захар на 120 минута в хода на ОГТТ, гликиран хемоглобин - HbA_{1c}), фактори и маркери на сърдечно-съдов риск (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, hsCRP, индекс на телесна маса - ИТМ и площ на висцерална мастна тъкан).

Показател	r	p
Кръвна захар на гладно	r = 0.08	p > 0.1
Кръвна захар на 120 мин.	r = 0.9	p > 0.1
HbA _{1c}	r = 0.02	P > 0.1
Общ холестерол	r = 0.05	p > 0.1
LDL	r = 0.04	p > 0.1
HDL	r = - 0.24	p < 0.05
Триглицериди	r = 0.03	p > 0.1
hsCRP	r = 0.482	p = 0.009
ИТМ кг/м ²	r = 0.391	p = 0.04
Висцерална мастна тъкан см ²	r = 0.346	p = 0.02

Средните нива на серумната MMP-9 в групи според ИТМ, независимо от въглехидратния толеранс, са представени на Таблица 14.

Таблица 14. Средни нива на матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9) в групи според индекс на телесна маса (ИТМ) – нормално тегло (ИТМ ≥ 18.5 и $< 25 \text{ кг/м}^2$), наднормено тегло (ИТМ ≥ 25 и $< 30 \text{ кг/м}^2$) и затлъстяване (ИТМ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$)

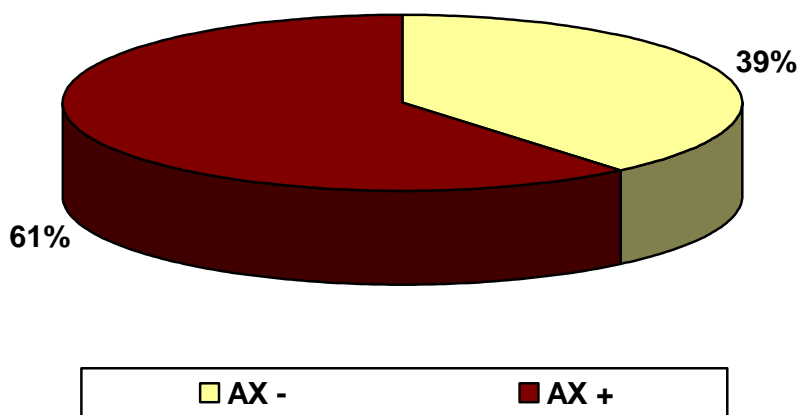
група	нормално тегло	наднормено тегло	затлъстяване
брой	41	97	111
ИТМ кг/м^2	23.34 \pm 1.86	27.88 \pm 1.27	35.22 \pm 4.97
MMP-9 ng/ml	275.8 \pm 149.6	316.4 \pm 174.5	341.1 \pm 183.8*

* $p=0.04$ спрямо нормално тегло

На Фигура 38 е представено разпределението на лицата, при които е изследвана MMP-9 според наличието на артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс.

Фигура 38. Артериална хипертония (АХ) сред лицата, при които е изследвана серумна матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9).

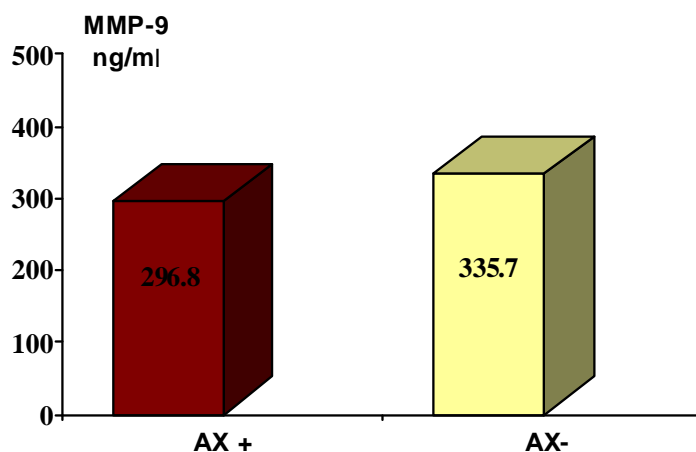
АХ + наличие на артериална хипертония; АХ - отсъствие на артериална хипертония;



Резултатите от изследването на MMP-9 в групи с и без артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс, са представени на Фигура 39.

Фигура 39. Средни нива на серумна матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9) в групи с и без артериална хипертония;

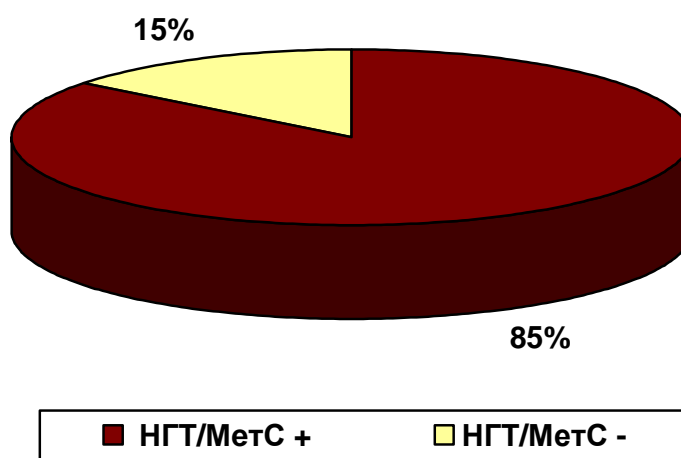
AX+ наличие на артериална хипертония; AX - отсъствие на артериална хипертония



На Фигура 40 и Фигура 41 е представено наличието на метаболитен синдром в групите с НГТ и НГГ, при които е изследвана MMP-9

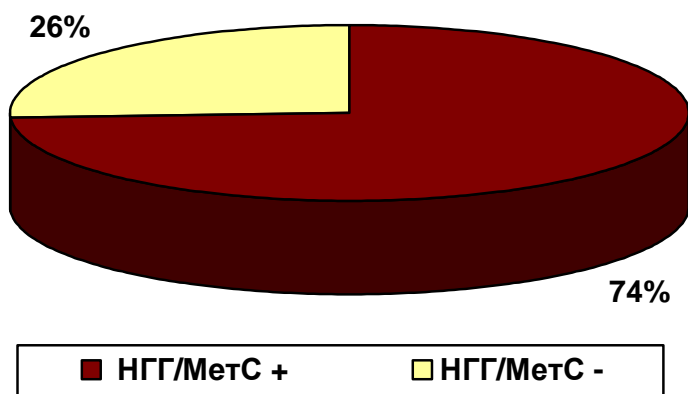
Фигура 40. Разпределение на лицата в групата с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) според наличието на метаболитен синдром (MetC)

MetC + наличие на метаболитен синдром; MetC – отсъствие на метаболитен синдром;



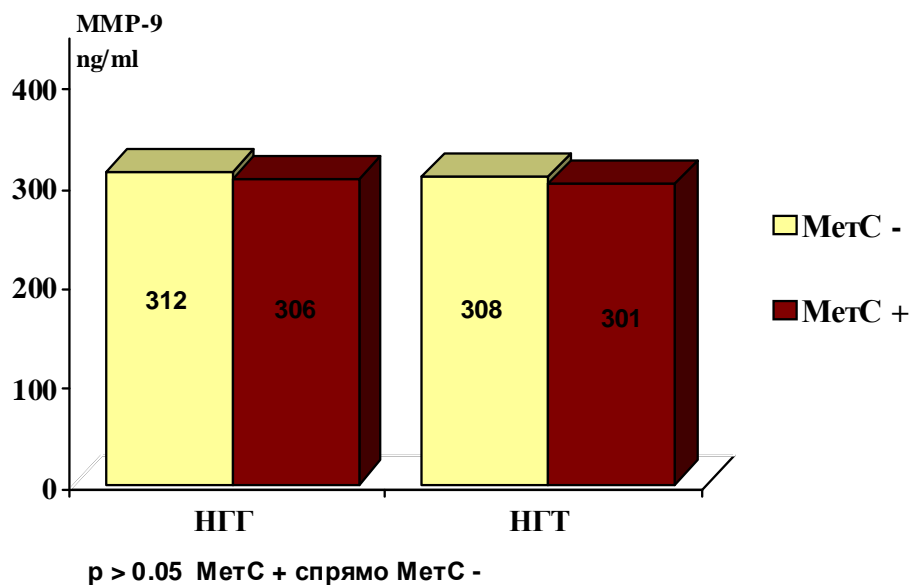
Фигура 41. Разпределение на лицата в групата с нарушена гликемия на гладно (НГГ) според наличието на метаболитен синдром (MetC)

MetC + наличие на метаболитен синдром; MetC – отсъствие на метаболитен синдром



Резултатите от изследването на MMP-9 при лица с предиабет с и без наличие на метаболитен синдром са представени на Фигура 42.

Фигура 42. Средни нива на матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9) при лица с предиабет – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ) - с и без метаболитен синдром (MetC + наличие на метаболитен синдром; MetC – отсъствие на метаболитен синдром)



ОБСЪЖДАНЕ

I. Класически фактори и маркери на сърдечно-съдов риск

1. Антропометрични показатели за затлъстяване

Затлъстяването е основен сърдечно-съдов рисков фактор, както и основен рисков фактор за развитие на захарен диабет. В настоящото изследване степента и типа на затлъстяване са оценени посредством измерване на ИТМ, обиколка на талия, общотелесна и висцерална мастна тъкан.

- **ИТМ и обиколка на талия**

Изследването на ИТМ и обиколката на талията при предиабетни състояния показва, че и двата антропометрични показателя са значимо по-високи при НГГ и НГТ в сравнение с НормГТ. Резултатът от сравнението на групите с НГГ и НГТ помежду им показва липса на значима разлика в изследваните показатели - ИТМ и обиколка на талия. Самостоятелното разглеждане на групата със съчетание на двете предиабетни състояния (НГГ+НГТ) в настоящото изследване също показва значимо по-висок ИТМ и обиколка на талия в сравнение с групата с НормГТ при липса на значима разлика спрямо изолираните категории на предиабет – НГГ и иНГТ. При обособяване на групата с комбиниран глюкозен интолеранс като самостоятелна, за групата с иНГТ се наблюдава липса на значима разлика в ИТМ в сравнение с групата с НормГТ и формиране на значима разлика в обиколката на талията при сравнение с групата с НЗД. При сравнение на групите с НГГ, НГТ и НГГ+НГТ с групата с НЗД резултатите показват, че антропометричните показатели ИТМ и обиколка на талията в групите с нарушена глюкозна хомеостаза - предиабет и захарен диабет, на практика не се различават – липсва сигнификантна разлика при сравнение на всяка от предиабетните категории – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, с групата с НЗД.

Получените в настоящото изследване резултати отговарят на повечето публикувани в литературата данни, в които се съобщава за значимо по-висок ИТМ и обиколка на талия и при НГГ и при НГТ в сравнение с НормГТ. Това се посочва в изследвания, проведени при различни популации и етнически групи - кавказци, азиатци, латино-американци, Пима-индианци. [4,110,219,245,250,261] . В по-малко проучвания се установява значимо по-висок ИТМ при НГТ в сравнение с НормГТ и липса на значима разлика между НГГ и НормГТ. [91,169]

По отношение на съпоставянето на двете предиабетни състояния – НГГ и НГТ, получените резултати също са в съответствие с преобладаващата част от публикуваните данни, в които се посочва, че между двете предиабетни категории липсва значима разлика в тези антропометрични показатели. [91,110,149,169,245,261] Изключение прави проучването ARIC, в което се установява значимо по-висок ИТМ и обиколка на талия при НГГ в сравнение с НГТ. [192]

Резултатите, получени за групата с комбиниран глюкозен интолеранс – НГГ+НГТ, до известна степен се различават от публикуваните данни, в които еднозначно се съобщава, че при комбинацията от двете предиабетни състояния, ИТМ и обиколката на талията са значимо по-високи в сравнение с тези при изолираните категории на НГГ и НГТ. [91,149,245]

- **Общотелесна и висцерална мастна тъкан**

В настоящото изследване се направи измерване на телесната мастна тъкан, включително и на висцералното мастно депо, като показатели пряко отразяващи степента и типа на затлъстяване и съответно сърдечно-съдовия риск.

Получените резултати при измерване на количеството на мастната тъкан – общотелесна и висцерална, са аналогични на тези наблюдавани по отношение на ИТМ и обиколката на талията. И при трите категории на предиабет – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, общотелесната и висцералната мастна маса са значимо по-високи в сравнение с тези показатели при НормГТ. При сравнение на НГГ и НГТ не се установява значима разлика в изследваните антропометрични показатели. При обособяване на групата с комбиниран глюкозен интолеранс също не се установява значима разлика в изследваните антропометрични показатели между отделните предиабетни категории. За разлика от резултатите, получение при анализа на ИТМ и обиколката на талията, обособяването на групата с НГГ+НГТ не води до промяна на резултатите за групата с иНГТ при съпоставянето ѝ с групите с НормГТ и НЗД, като получените резултати се запазват както за цялата група с НГТ. Общотелесната и висцералната мастна тъкан при предиабет – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, не се различават значимо от тези показатели в групата с НЗД.

Така получените резултати до голяма степен са в съзвучие с публикуваните в медицинската литература данни, сред които повечето касаят съпоставянето на състоянието на НГТ с НормГТ и по-малко разглеждат състоянието на НГГ. В изследванията на Nagaretani и колектив, Liao и колектив, Mori и колектив и Pascot и

колектив се съобщава за значимо по-голяма площ на висцералната мастна тъкан при лица с НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с лица с НормГТ.[147,174,180,195]. Площта на висцералната мастна тъкан при НГГ е изследвана от Piche и колектив при пременопаузални жени, като се съобщава , че тя е значимо по-голяма в сравнение с тази при пременопаузални жени с НормГТ.[201] По отношение на общотелесната мастна тъкан Liao и колектив съобщават, че тя е по-висока при лица с НГТ и захарен диабет в сравнение с НормГТ.[147] Данните от изследвания, съпоставящи тези показатели при отделните категории на предиабет помежду им, както и сравняващи предиабетните категории със захарен диабет, са оскъдни. Kantartzis и колектив съобщават за значимо нарастване на висцералната мастна тъкан при последователния преход през категориите НормГТ, НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, при липса на значима разлика между групите по отношение на общата телесна мастна маса.[130]

При анализиране на получените резултати от изследването на антропометрични показатели за затлъстяване при предиабетни състояния следва да се отбележи, че в настоящото проучване средният ИТМ във всяка от групите с различен въглехидратен толеранс е в границите на наднормено тегло или затлъстяване I степен. Това се обуславя от предварителната селекция на участниците, тъй като според дизайна на изследването в него са включени лица с повишен риск от развитие на захарен диабет, а един от основните и най-лесно установими от практическа гледна точка рискови фактори за развитие на захарен диабет е наднорменото тегло или затлъстяването и преобладаващата част от участниците удовлетворяват именно този критерий за включване в изследването. Също така при анализа на данните по отношение на останалите антропометрични показатели – обиколка на талия и телесна мастна тъкан, би следвало да се отчете влиянието на пола, имайки предвид половите различия в телесната структура както и неравномерното разпределение по пол в групите с превалиране на женския пол във всички изследвани групи. Допълнителният анализ по пол не доведе до промяна в наблюдаваните резултати при разглеждане на групите без разделяне по пол, с изключение на резултатите, получени за групата мъже с НГГ, която показва значима разлика в сравнение с групата мъже с НормГТ единствено в площта на висцералната мастна тъкан, докато в останалите антропометрични показатели не се установи сигнификантна разлика между двете категории.

Изследваните в настоящото проучване антропометрични показатели за затлъстяване носят различна информативна стойност. Известно е, че сърдечно-съдовият риск е свързан с количеството на телесната мастна тъкан и най-вече с начинът, по който е разпределена, като абдоминалният тип на затлъстяване е по-неблагоприятен в сравнение с глутео-феморалния по отношение на сърдечно-съдовия риск.[122] Това е свързано с високата метаболитна и ендокринна активност на висцералното мастно депо, което наред със СМК продуцира и редица молекули, сборно означавани като адипокини, имащи пряко отношение към развитието на инсулинова резистентност и атеросклероза. [70,121,122,169] В този смисъл ИТМ като показател за затлъстяване отразява общотелесното натрупване на ексцесивна мастна (а в някои случаи и мускулна) маса и може да се предположи, че носи по-ниска информативна стойност по отношение на сърдечно-съдовия риск в сравнение с обиколката на талията, която е индиректен показател за висцералното мастно натрупване, и би следвало да е по-пряко свързана със сърдечно-съдовия риск. Измерването на общотелесната и най-вече на висцералната мастна тъкан, което е по-трудно осъществимо в рутинната клиничната практика в сравнение с измерването на ИТМ и обиколката на талията, предполага още по-точна оценка на степента и типа на затлъстяване и съответно на сърдечно-съдовия риск.

Независимо от посочените предимства и недостатъци в изследваните антропометрични показатели за затлъстяване, резултатите от тяхното изследване при състояния на предиабет до голяма степен са аналогични и показват, че и четирите показателя (ИТМ, обиколка на талията, общотелесна и висцерална мастна маса) са значимо повишени при състояния на предиабет в сравнение с нормален глюкозен толеранс и не се различават значимо от тези показатели при НЗД. Съществуват известни полови различия, като при мъже с НГГ измерването на висцералната мастна тъкан превъзхожда останалите антропометрични показатели по отношение оценката на сърдечно-съдовия риск. При изолираната категория на НГТ (иНГТ) измерването на мастната тъкан - общотелесна и висцерална също така има предимство пред измерването на ИТМ и обиколката на талията в оценката на сърдечно-съдовия риск. Резултатите, получени за групата с иНГТ, дават основание да се допусне, че до голяма степен сърдечно-съдовият риск, оценен на базата на антропометрични показатели за затлъстяване, в групата с НГТ се обуславя от субкатегорията с комбинация от НГГ+НГТ.

На базата на получените резултати може да се обобщи, че сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, оценен посредством антропометрични

показатели за затлъстяване, е значимо повишен в сравнение с този при НормГТ и не се различава значимо от този при НЗД.

2. Артериално налягане

Артериалното налягане е основен сърдечно-съдов рисков фактор, като при лица над 50-годишна възраст систолното налягане се смята за по-мощен фактор на сърдечно-съдов риск в сравнение с диастолното налягане.

- *Артериално налягане при предиабетни състояния*

Резултатите от анализа на артериалното налягане при състояния на предиабет показват значимо по-високи стойности на систолното налягане само в групата с НГТ в сравнение с групата с НормГТ. В групата с НГТ не се установява сигнификантна разлика в стойностите както на систолното, така и на диастолното налягане в сравнение с групата с НормГТ. Групата с НГГ+НГТ, подобно на групата с НГТ, също показва значимо по-високи стойности на систолното налягане в сравнение с групата с НормГТ, докато между групите с иНГТ и НормГТ липсва значима разлика в артериалното налягане – систолно и диастолно. При сравнение на отделните категории на предиабет помежду им, получените в настоящото изследване резултати показват липса на значима разлика между групите с НГГ и НГТ както по отношение на систолното, така и по отношение на диастолното налягане. Обособяването на групата с НГГ+НГТ също не води до значими разлики в стойностите на артериалното налягане при сравнение на предиабетните категории помежду им. В сравнение с групата с НЗД, групата с НГГ показва сигнификантно по-ниски стойности както на систолното, така и на диастолното артериално налягане, докато между групата с НГТ и групата с НЗД не се установяват значими различия в артериалното налягане – систолно и диастолно. Аналогични резултати се наблюдават и по отношение на групата с НГГ+НГТ, която също не показва сигнификантна разлика в артериалното налягане в сравнение с групата с НЗД.

Получените в настоящото изследване резултати до голяма степен отговарят на болшинството публикувани в литературата данни, в които се съобщава за значими разлики предимно в систолното налягане между предиабетните състояния и НормГТ [91,170,177]. По отношение на диастолното налягане данните са нееднородни като някои автори посочват значимо повишение само при НГГ, а други – наличие на сигнификантно повишение само при НГТ в сравнение с НормГТ.[65,91,170] В някои публикации се

съобщава за значимо по-високо както систолно, така и диастолно артериално налягане и при НГГ и при НГТ в сравнение с НормГТ.[245]

По отношение на сравнението на групите с НГГ и НГТ публикуваните в литературата данни до голяма степен са нееднородни. Резултатите, получени в проведеното изследване, съвпадат с тези съобщени от Lim и колектив и от Festa колектив, които също не установяват значими различия в артериалното налягане между отделните предиабетни категории.[91,149] Други колективи посочват значима разлика между НГГ и НГТ в стойностите на систолното налягане, което е по-високо при НГТ.[170,192] По отношение на групата с комбинация от двете предиабетни състояния НГГ+НГТ получените резултати в известна степен се разминават с публикуваните в литературата, в които се посочва, че при това състояние са налице най-изразени промени в артериалното налягане като и систолното и диастолното налягане са значимо по-високи в сравнение с изолираните категории на НГГ и НГТ [149, 245].

Получените в настоящото изследване резултати дават предимство на отклоненията в мощния сърдечно-съдов рисков фактор - систолното налягане, като фактор обуславящ повишен сърдечно-съдов риск при предиабет и конкретно при категориите на НГТ и НГГ+НГТ, при които разликата в този показател достига статистическа значимост при съпоставяне с групата с НормГТ. Вероятно в групата с НГТ повишеният сърдечно-съдов риск, свързан с артериалното налягане, се обуславя в голяма степен от субкатегорията с комбинация от НГГ+НГТ. В полза на това говори липсата на значима разлика в артериалното налягане между групите с иНГТ и НормГТ при обособяване на групата с НГГ+НГТ. Получените резултати при сравнение на предиабетните групи с групата с НЗД допълват тези, наблюдавани при съпоставянето на предиабетните категории с групата с НормГТ, като отново подчертават разделянето между групата с НГГ от една страна и групите с НГТ и НГГ+НГТ от друга и могат да се приемат като индиректен аргумент в полза на по-високия сърдечно-съдов риск, оценен чрез стойностите на артериалното налягане при състоянията на НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НГГ.

- *Артериална хипертония при предиабет*

В настоящото изследване се направи анализ и на честотата на установена артериална хипертония в групите с различен въглехидратен толеранс. Предварително известна артериална хипертония е налице при 38.5% участниците в групата с НормГТ и при

повече от половината от лицата в групите с абнормен въглехидратен толеранс – съответно при 56.7% от лицата с НГГ, при 66.1% от лицата с НГТ, при 69.2% от лицата с НГГ+НГТ и при 71.4% от лицата с НЗД. Следва да се има предвид, че този относително висок процент на лица с хипертония също е повлиян в известна степен от предварителната селекция на участниците, тъй като наличието на артериална хипертония е друг основен рисков фактор за развитие на захарен диабет и съответно включващ критерии за участниците в изследването. Независимо от това, получените резултати очертават ясна тенденция за нарастване на честота на артериална хипертония с последователното преминаване през категориите на въглехидратен толеранс както следва: НормГТ→НГГ→НГТ→НГГ+НГТ→НЗД. Подобен резултат съобщават Lim и колектив, според чийто данни при предиабетните състояния (НГГ, НГТ и НГГ+НГТ) процентът на индивиди със стойности на артериалното налягане над границите, определящи, наличието на артериална хипертония, е по-висок в сравнение с този при лица с НормГТ, като също се отчита тенденция за по-висок процент на хипертония в групата с НГГ+НГТ в сравнение с изолираните категории.[149] Faeh и колектив също установяват значимо нарастване на стойностите на артериалното налягане при последователния преход през категориите НормГТ-НГГ-НГГ+НГТ-ЗД.[86] Сходни са и резултатите от Health ABC Study, според които хипертонията е по-честа сред лица със ЗД и предиабет в сравнение с лица с НормГТ. [67]

При анализа на артериалното налягане следва да се отчетат някои фактори, които биха имали отношение към получените резултати като възраст, ИТМ и прием на медикаменти, в частност антихипертензивни средства. Настоящият анализ е осъществен при уеднаквяване по възраст, пол и ИТМ, поради неравномерно разпределение по пол и наличие на значими разлики във възрастта и ИТМ между някои от групите. Следователно получените резултати не могат да бъдат свързани с влиянието на тези фактори. Също така, при всички участници ОГТТ е проведен съгласно изискванията на СЗО след 8-14 часово нощно гладуване като сутринта в деня на изследването лицата не са приемали медикаменти, включително антихипертензивни средства.

В заключение, анализът на един от основните сърдечно-съдови рискови фактори – артериалното налягане – при състояния на предиабет показва наличие на значими различия по отношение на систолното артериално налягане, което се приема за мощен сърдечно-съдов рисков фактор. Установените сигнификантни различия в систолното налягане очертават ясно разграничение между групата с НГГ и групите с

НГТ и НГГ+НГТ. На базата на получените резултати може да се приеме, че сърдечно-съдовият риск при категориите на предиабет, оценен чрез стойностите на артериалното налягане, е различен като при НГТ и НГГ+НГТ е значимо по-висок в сравнение с този при НормГТ и не се различава значимо от риска при НЗД, докато при НГГ не се различава значимо от този при НормГТ.

3. Серумни липиди и липопротеини

Промените в серумните липиди и липопротеини са сред класическите фактори на сърдечно-съдов риск. Общият холестерол и LDL-холестеролът са утвърдени и основни сърдечно-съдови рискови фактори. HDL-холестеролът и триглицеридите също са разпознати като независими сърдечно-съдови рискови фактори, като двата липидни показателя представляват и основни компоненти на така наречената атерогенна триада, характерна за захарен диабет тип 2 и състояния на инсулинова резистентност, която включва като трети елемент качествени промени в LDL – наличие на LDL частици с намален размер и повишена плътност. [47,63,138,139,182,183]

Анализът на серумните липиди и липопротеини при предиабетни състояния показва, че и при НГГ и при НГТ са налице значими промени в липидния профил в посока на по-атерогенен липиден профил, респективно на по-висок сърдечно-съдов риск, в сравнение с НормГТ. Промените в липидните показатели при двете състояния на предиабет, обаче са качествено различни. При НГТ се наблюдава типичният за захарен диабет и състояния на инсулинова резистентност липиден профил – сигнификантно понижен HDL-холестерол и повишени триглицериди и СМК. Сходни промени се установяват и в групата със съчетание на двете предиабетни състояния – НГГ+НГТ, която показва значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол в сравнение с групата с НормГТ. Аналогични са промените и в групата с иНГТ. В групата с НГГ също се установява значимо повишение на триглицеридите, докато в нивата на HDL-холестерол и СМК не се наблюдава сигнификантна разлика спрямо групата с НормГТ. Единствено в групата с НГГ се установяват значими промени в нивата на общ и LDL-холестерол, които са по-високи в сравнение с групата с НормГТ.

Директното сравнение на липидния профил при двете предиабетни състояния – НГГ и НГТ, показва значима разлика единствено в нивото HDL-холестерол, което е понижено при НГТ.

Самостоятелното разглеждане на групата с НГГ+НГТ води до формиране на сигнификантна разлика в нивото на триглицериди и HDL-холестерол спрямо групата с НГГ, като промените са по-неблагоприятни в групата с НГГ+НГТ. Между групите с НГГ+НГТ и иНГТ не се наблюдават сигнификантни различия в нито един от изследваните показатели на липидния профил.

Резултатите, получени при съпоставяне на групите с предиабетни състояния спрямо групата с НЗД, показват наличие на сигнификантни различия по отношение на показателите, характеризиращи диабетната дислипидемия – HDL, триглицериди и СМК. При НГГ се установяват значимо по-ниски нива на триглицериди и СМК и по-висок HDL-холестерол в сравнение с групата с НЗД. За групата с НГТ се установява значима разлика единствено в нивото на триглицеридите, което е по-ниско. Самостоятелното разглеждане на групата НГГ+НГТ показва, че съчетанието на двете предиабетни състояния е свързано с най-неблагоприятни промени в липидния профил, аналогични на тези при НЗД – при съпоставяне на двете групи не се установява сигнификантна разлика в нито един от изследваните показатели на липидния профил.

В медицинската литература са налице множество публикации за промените в липидния профил при състояния на предиабет. Данните на отделните изследователски колективи се различават в известна степен, но като обща тенденция в преобладаващата част от резултатите се посочва, че при НГТ и НГГ+НГТ са налице значимо по-високи триглицериди и по-нисък HDL-холестерол в сравнение с НормГТ, като значимо по-високите триглицериди при НГТ се посочват и като основна разлика спрямо състоянието на НГГ.[25,86,147,170,175,250,260] Тези отклонения в липидния профил са характерните за диабетната дислипидемия промени, свързани с наличието на инсулинова резистентност, като различията в липидния профил между отделните групи вероятно отразяват различната степен на инсулинова резистентност при различните категории на въглехидратен толеранс.[47,183,225,255] В допълнение в настоящото изследване са измерени и СМК, като показател най-пряко свързан с инсулиновата резистентност и обуславящ промените в нивата на триглицеридите и HDL-холестерол.

Получените в настоящото изследване резултати до голяма степен отразяват тази тенденция за промяна в нивото на триглицеридите и HDL-холестерол, а вероятно и в степента на инсулинова резистентност при прехода от НормГТ към предиабет и захарен диабет. Основните наблюдавани различия между групите с различен въглехидратен толеранс са свързани предимно с промени в нивата на триглицеридите, СМК и HDL-

холестерол. Значима разлика в нивото на триглицеридите се установи при сравнение на всяка от предиабетните категории с групата с НормГТ, а в групите с нарушена глюкозна регулация, значимо нарастване на триглицеридите се установи при НЗД в сравнение с групите с НГГ и НГТ. За разлика от повечето публикации, обаче, в настоящото изследване разликата в нивото на триглицеридите между групите с НГГ и НГТ не достигна статистическа значимост.[25,91,260] Сигнификантна разлика в този липиден показател се установи при сравнение на групите с НГГ и НГГ+НГТ, като групата с НГГ+НГТ е и единствената, която не се различава значимо от НЗД по този липиден показател. Промените в другия показател, участващ в диабетната дислипидемия - HDL-холестерол, в настоящото изследване най-ясно очертаха разграничението между групата с НГГ от една страна и групите с НГТ и НГГ+НГТ от друга. От трите предиабетни категории единствено групата с НГГ не показва значимо понижение в нивото на показателя в сравнение с групата с НормГТ и същевременно само в групата с НГГ се установи сигнификантно по-високо ниво на HDL-холестерол в сравнение с групата с НЗД. HDL-холестерол е и единственият показател, по който групите с НГГ и НГТ се различават сигнификантно.

Изследването на СМК, като показател най-пряко свързан с инсулиновата резистентност и респективно със сърдечно-съдовия риск, показва сходна тенденция с тази в нивото на HDL-холестерол, разграничавайки отново групата с НГГ от групите с НГТ и НГГ+НГТ. Между категориите НГТ, НГГ+НГТ и НЗД не се установи значима разлика в нивото на показателя, за разлика от групата с НГГ, която показва значимо по-ниско ниво на СМК в сравнение с групата с НЗД. СМК са изследвани в сравнително малко проучвания, като получените в изследването резултати в известна степен са съпоставими с данните в литературата. Подобни на получените резултати съобщават Abdul-Ghani и съавтори. [5] Данните на Wasada и колектив, както и данните от RIAD посочват значимо по-високи нива на СМК при НГТ и НГГ+НГТ в сравнение с НГГ. [91,260]

По отношение на промените в липидния профил при НГГ данните в медицинската литература са значително по-разнопосочни, като хвърлят известно съмнение върху асоциацията на тази категория на нарушена глюкозна регулация с проатерогенни липидни нарушения. В част от публикациите, включително в две от най-големите проучвания - Baltimore Study of Aging и IRAS, се посочва че липидният профил при НГГ не се отличава значимо от този при НормГТ. [25,91,175] Други автори съобщават напълно противоположни резултати. Drexel и колектив установяват, характерната за

захарния диабет дислипидемия и при НГГ – значимо по-високи триглицериди, по-нисък HDL-холестерол и намален размер на LDL частиците, а Chen и колектив съобщават, че липидният профил при НГГ на практика не се различава от този при захарен диабет. [49,81] Получените в настоящото изследване резултати показаха значими промени в липидния профил и при НГГ в посока на по-атерогенен фенотип и са в подкрепа на тезата за по-висок съдечно-съдов риск и при лицата с НГГ в сравнение с НормГТ. Сърдечно-съдовият рисков профил при НГГ, оценен на базата на промените в липидните показатели, се различава качествено от този при НГТ. Прави впечатление, че единствено в групата с НГГ се установиха значими промени в един от основните сърдечно-съдови рискови фактори - нивата на общ и LDL-холестерол. Получените данни показват, че за състоянието на НГГ са характерни основно промените в общ и LDL-холестерол и в по-малка степен промените, харктеризиращи диабетната дислипидемия.

Анализът на серумните липиди и липопротеини в настоящото изследване отрежда водеща позиция по отношение на проатерогенните липидни промени на групата с комбинация от НГГ и НГТ. Резултатите показаха, че на практика липидният профил при това състояние е аналогичен на този при НЗД. При сравнението между двете групи не се установи сигнификантна разлика в нито един от изследваните показатели на липидния профил. Подобни резултати за групата НГГ+НГТ са публикувани и от Lu и колектив. [154]

Недостатък в анализа на промените в серумните липиди и липопротеини в проведеното проучване е изследването единствено на количествените промени в LDL-холестерол. По-прецизният и пълен анализ на този показател на липидния профил би следвало да включва и определяне на размера на LDL, тъй като за диабетната дислипидемия са характерни предимно качествените промени в LDL-холестерол. Наличието на LDL частици с по-висока плътност и с по-малък диаметър е основен елемент на атерогенната триада при захарен диабет, като тези промени обуславят по-висока атерогенност поради по-висока склонност към окисление и повишена способност за пенетрация в съдовата стена на тези LDL-частици.[85,138,139,183] В литературата има съобщения за намален размер на LDL частиците и за значимо по-високи нива на окислен LDL и при лица с НГТ в сравнение контроли с НормГТ.[91,136] В настоящото изследване значима разлика в този показател на липидния профил се установи единствено при сравнение на групите с НГГ и НормГТ. Липсата на значима разлика при изследване на

количествените промени в LDL-холестерол между останалите категории на въглехидратен толеранс не изключва възможността за наличие на качествени промени в този показател на липидния профил.

При интерпретацията на данните за промените в липидния профил при различните категории на въглехидратен толеранс следва да се вземат под внимание някои фактори, които биха могли да окажат влияние върху липидните показатели като възраст, пол, ИТМ, тютюнопушене, прием на липидопонижаващи медикаменти и заболявания, водещи до вторични промени в серумните липиди, най-чести от които са нарушенията в тиреоидната и бъбречната функция.

Поради наличието на сигнификантни различия във възрастта и ИТМ между някои от групите, както и неравномерното разпределение по пол, анализът на данните е направен при уеднаквяване по възраст, пол и ИТМ, което изключва влиянието на тези фактори върху получените резултати. Получените резултати също така не са повлияни от приложение на липидопонижаващи медикаменти, тъй като от анализа на показателите на липидния профил са изключени лицата, приемащи антилипемична терапия (статици и/или фибрати), като в групите с предиабетни състояния процентът на лица, приемащи такива медикаменти е сходен – 11.3% в групата с НГТ и 10.2% в групата с НГГ, и е значително по-висок в сравнение с групата с НормГТ, в която антилипемична терапия приемат 4.4%.

Тютюнопушенето е сравнително чест навик сред българската популация и също би следвало да се вземе под внимание при анализа на промените в серумните липиди, конкретно в нивата на общ и HDL-холестерол. Тъй като процентът на пушачите в отделните групи е сходен – между 28% и 33% - влиянието на тютюнопушенето също може да бъде изключено като фактор, обуславящ получените различия между отделните групи.

По отношение наличието на бъбречна патология в изследването не са включени лица с нефрозен синдром и хронична бъбречна недостатъчност.

С оглед на относително високата честота на тиреоидните заболявания в общата популация и факта, че голяма част от участниците са насочени за включване в изследването от специалисти ендокринолози, значителна част от лицата са съобщили в интервюто за известно тиреоидно заболяване – 12.9% (НГГ – 14.7%, НГТ – 18.2%, НЗД – 7.2%, НормГТ – 13 %). В настоящото изследване не е включено рутинно измерване на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) за уточняване на тиреоидния статус. Преценката за

включване или изключване от изследването на лицата, съобщили за тиреоидно заболяване, е правена на базата на данните от интервюто и предоставената медицинска документация. В изследването не са включени лица, съобщили, че провеждат терапия с тиреостатици или лица, при които последното изследване на ТСХ е било извън референтните граници. Тиреоидната патология сред лицата включени в изследването обхваща случаи на нодозна струма, състояния след парциална резекция на щитовидната жлеза, тиреоидит на Хашимото, които са съобщили за еутиреоидно състояние на фона на или без провеждана субституираща терапия с левотироксин.

В заключение, получените в настоящото изследване резултати по отношение на серумните липиди и липопротеини при предиабет показват промени в посока на по-атерогенен липиден профил, респективно на по-висок сърдечно-съдов риск, при всички категории на предиабет – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ. Промените в серумните липиди и липопротеини при отделните предиабетни състояния обаче са качествено различни – при НГГ са водещи промените в нивата на общ и LDL-холестерол, докато при НГТ доминират, характерните за диабетната дислипидемия отклонения в нивата на триглицериди и HDL-холестерол, което подкрепя тезата, че НГГ и НГТ са фенотипно различни категории, свързани с различен сърдечно-съдов риск. Най-неблагоприятни са промените в липидния профил при съчетанието на НГГ и НГТ, като на практика сърдечно-съдовият риск при това състояние, оценен на базата на промените в серумните липиди, не се различава значимо от този при НЗД.

4. Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP)

В настоящото изследване в комплексната оценка на сърдечно-съдов рисков профил при предиабетни състояния е изследван hsCRP като класически маркер за сърдечно-съдов риск. hsCRP е единственият маркер с възпалителен характер, който се препоръчва за оценка на сърдечно-съдовия риск в допълнение към основните сърдечно-съдови рискови фактори.

Изследването на hsCRP при предиабет показва значимо по-високо ниво на маркера при предиабетни състояния – НГГ, НГТ и НГГ/НГТ в сравнение с НормГТ. Не се установява значима разлика в изследвания маркер при сравнение на отделните групи с предиабетни състояния помежду им. При обособяване на групата с НГГ+НГТ като самостоятелна се установява значимо по-високо ниво на маркера в сравнение с НормГТ, докато групата с иНГТ не показва значима разлика в нивото на показателя в сравнение с НормГТ. В

групата с НЗД се наблюдава значимо по-високо ниво на hsCRP в сравнение с групите с НГГ и НГТ, докато групата с НГГ+НГТ не се различава значимо в нивото на маркера в сравнение с групата с НЗД.

Така получените резултати по отношение нивата на hsCRP при предиабет в голяма степен са в съзвучие с данните в медицинската литература. В публикуваните данни, преобладават изследванията на hsCRP при лица с НГТ, като почти еднозначно се посочва, че при това предиабетно състояние нивата на маркера са значимо по-високи в сравнение с тези при НормГТ.[40,51,71,91,150,175,210,235,273]. Допълнително някои изследователи съобщават, че между групите с НГТ и ЗД няма значима разлика в нивата на CRP.[273] В единични публикации не се установява значима разлика в нивото на CRP между групите с НормГТ и НГТ. [107]

По отношение нивата на hsCRP при НГТ данните са значително по-малко. Подобен на получения резултат съобщават Lin и колектив и Morita и колектив, които също установяват значимо по-високи нива на hsCRP при лица с НГТ в сравнение с НормГТ, докато Festa и колектив в проучването IRAS не установяват значима разлика в нивото на маркера между групите с НГТ и НормГТ. [91,150,175]

Данните за нивата на CRP при сравнение на предиабетните състояния също са сравнително малко, но резултатите са еднопосочни и се различават от получените в настоящото изследване резултати, като посочват по-високи нива на CRP при НГТ в сравнение с НГГ.[40,91,219]

При интерпретацията на данните от анализа на CRP би следвало да се вземе предвид влиянието на някои фактори като ИТМ и наличие на съпътстващи заболявания, които биха могли да се отразят на получените резултати. Доказано е, че между ИТМ и стойностите на CRP съществува силна позитивна връзка.[200] В настоящото изследване анализът на CRP е направен след уеднаквяване по ИТМ, както и по възраст и пол и следователно установените сигнификантни различия в нивото на hsCRP между изследваните групи не са свързани с влиянието на тези фактори. Поради факта, че CRP е универсален, но неспецифичен маркер за възпаление, в изследването не са включени лица, които при проведеното интервю са съобщили за остри възпалителни, автоимунни и неопластични заболявания, както и всички лица със стойности на hsCRP > 10 mg/l, тъй като при такива стойности на показателя се предполага възпалителен процес с друга етиология, различен от нискостепенното възпаление, характеризиращо атеросклерозата.[198]

На базата на получените резултати може да се твърди, че изследването на CRP при състояния на предиабет отразява повишен сърдечно-съдов риск. В контекста на получените резултати по отношение на другите изследвани фактори и маркери на сърдечно-съдов риск, липсата на значима разлика в hsCRP между групите с НГГ и НГТ, вероятно показва, че различията в сърдечно-съдовия рисков профил при двете предиабетни категории не се обуславят от механизмите на възпаление.

Следва да се отбележи, че обособяването на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГГ+НГТ доведе до заличаване на разликата в нивото на hsCRP между групите с иНГТ и НормГТ. Подобно на резултатите, получени по отношение на ИТМ и систолното артериално налягане, резултатите и от изследването на hsCRP показват, че до голяма степен повишеният сърдечно-съдов риск в групата с НГТ се обуславя от субкатегорията с комбинация от НГГ+НГТ. В групата с комбиниран глюкозен интолеранс се установява най-високо ниво на изследвания показател в сравнение с останалите предиабетни категории и едновременно с това единствено това предиабетно състояние не се различава значимо в нивото на hsCRP в сравнение с групата с НЗД, което може да се приеме като индиректен аргумент в полза на по-висок сърдечно съдов риск при НГГ+НГТ в сравнение с изолираните категории.

5. Показатели на гликемичен контрол, свързани със сърдечно-съдов риск – HbA_{1c}

Данните от редица проучвания и метаанализи показват наличието на значима и независима връзка между нивата на HbA_{1c} и сърдечно-съдовия риск, която се простира и в диапазона от стойности на показателя под характерните за захарния диабет.[132,164,194,218,223,227,254] Това даде основание този показател да се използва в настоящото изследване в комплексната оценка на сърдечно-съдовия риск при предиабетни състояния.

Изследването на HbA_{1c} в групите с предиабет - НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, показва значимо по-високо ниво на показателя в сравнение с групата с НормГТ. Между двете предиабетни категории също се установява значима разлика в нивото на HbA_{1c}, което е по-високо при НГТ. Самостоятелното разглеждане на групата НГГ+НГТ показва значимо по-високи ниво на показателя в тази група в сравнение с изолираните категории на НГГ и НГТ. И трите категории на предиабет – НГГ, НГТ, НГГ+НГТ, показват значимо по-ниско ниво на HbA_{1c} в сравнение с групата с новооткрит захарен диабет.

Смята се, че при НГГ и НГТ нивата на HbA_{1c} са нормални или леко повишени.[253] Резултатите от настоящото проучване също показват, че при предиабетните категории средните нива на показателя са значимо по-високи от тези при НормГТ и същевременно попадат в диапазона от стойности, под характерните за захарния диабет. Данните са съпоставими и с резултатите на други колективи, които също установяват значимо по-високи нива на HbA_{1c} при лица с предиабет.[147,173,207,222,229]

Към настоящия момент съществува известно различие между становищата на СЗО и ADA относно интерпретацията на стойностите на HbA_{1c} под границата на захарния диабет - <6.5%. В стандартите за медицински грижи при захарен диабет за 2010г, на базата основно на анализи на данните от NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), ADA определя диапазона от стойности на HbA_{1c} 5.7-6.5% като категория на повишен риск от развитие на захарен диабет и ССЗ, подобно на категориите на НГГ и НГТ, определени посредством ОГТТ, докато становището на СЗО, отразено в доклада от 2011г, е че липсват достатъчно доказателства на базата на които да бъдат изработени препоръки относно интерпретирането на стойностите на HbA_{1c} <6.5%. [13,269] Следва да се отбележи, че в настоящото изследване средните стойности на показателя при всички групи с предиабетно състояние попадат именно в диапазона от стойности 5.7-6.4%, който според стандартите на ADA представлява категория с повишен риск от развитие на ЗД и ССЗ.[13]

Получените резултати показват също така степенно нарастване на показателя, респективно на сърдечно-съдовия риск, при последователния преход през категориите НормГТ-НГГ-НГТ-НГГ+НГТ-НЗД, което може да се разгледа като аргумент в полза на тезата, че сърдечно-съдовият риск при двете предиабетни състояния е различен, като рискът при НГТ, определен посредством измерването на HbA_{1c} е значимо по-висок в сравнение с този при НГГ и е най-висок при тяхното съчетание. Резултатите подкрепят становището, че измерването на HbA_{1c} има място в цялостната оценка на сърдечно-съдовия риск и определяне на терапевтичното поведение, като вероятно стойностите в диапазона 5.7-6.4% индикират наличието на повишен риск, както за бъдещо развитие на захарен диабет, така и на ССЗ.[13]

6. Инсулинова резистентност при предиабетни състояния

Промените в инсулиновата резистентност, освен пряко свързани с прогресията в отклоненията във въглехидратния толеранс и развитието на захарен диабет, имат

отношение и към сърдечно-съдовия риск, като се приема че инсулиновата резистентност е общата основа, свързваща различните компоненти на метаболитния синдром. Това даде основание да се изследва инсулиновата резистентност при предиабетни състояния като част от комплексната оценка на сърдечно-съдовия рисков профил при предиабет. В настоящото изследване инсулиновата резистентност е оценена индиректно посредством използването на сурогатен маркер – изчисляване на индекса НОМА-IR, отразяващ инсулиновата резистентност предимно на чернодробно ниво.

Получените в настоящото изследване резултати показват значимо по-висок индекс НОМА-IR, респективно степен на инсулинова резистентност, при всички категории на предиабет – НГГ, НГТ и НГГ+НГТ, в сравнение с НормГТ. Съпоставянето на двете предиабетни състояния - НГГ и НГТ, не показва сигнификантна разлика в индекса на инсулинова резистентност. Обособяването на групата с НГГ+НГТ също не води до установяване на значими разлики в индекса НОМА-IR между отделните предиабетни категории. И при трите предиабетни състояния се установява значимо по-нисък индекс НОМА-IR в сравнение с групата с НЗД.

В медицинската литература има публикувани множество изследвания относно инсулиновата секреция и инсулиновата резистентност при състояния на предиабет. В болшинството публикувани данни, използването на индекса НОМА-IR води до определяне на състоянието на НГГ като свързано с по-висока степен на инсулинова резистентност, а директната оценка на инсулиновата чувствителност посредством кламп техника, определя НГТ като състояние на по-изразена инсулинова резистентност. [4,91,110,169,170,260,261] Това привидно несъответствие се дължи на факта, че използването на индекса НОМА-IR е свързано с оценка на инсулиновата резистентност основно на нивото на черния дроб, тъй като във формулата за калкулиране на индекса се използват концентрациите на инсулина и кръвната захар на гладно, докато при кламп техниките глюкозното елиминиране се осъществява в мускулната тъкан и се оценява преимуществено инсулиновата чувствителност на периферно ниво.[6] На базата на тези данни се приема, че водещите патофизиологични механизми при НГГ и НГТ са различни - при НГГ инсулиновата резистентност е основно чернодробна, а при НГТ – на периферно ниво. Получените в настоящото изследване резултати за инсулиновата резистентност при предиабет до голяма степен отговарят на посочените в литературата данни.[91,110] Установи се значимо по-висок индекс НОМА-IR при НГГ в сравнение с НормГТ, което е в съответствие с резултатите на редица изследователски колективи.

[4,169,170] Също така еднопосочни са данните в литературата и за групата с комбинация от НГГ и НГТ, в които се посочва за по-висок индекс НОМА-IR при НГГ+НГТ в сравнение с НормГТ, като получените в настоящото изследване резултати не правят изключение.[91,178,250] За инсулиновата резистентност при НГТ, оценена посредством индекса НОМА-IR, данните в отделните проучвания са разнородни като в част от публикациите се съобщава за значимо по-висок индекс НОМА-IR и при НГТ в сравнение с НормГТ [91,110], а в друга част не се установява сигнификантна разлика в индекса НОМА-IR между двете състояния.[4,169,170] Получените в настоящото изследване резултати показват значимо по-висок индекс НОМА-IR и при НГТ и подкрепят тезата за сигнификантно по-висока степен на инсулинова резистентност и при тази категория на предиабет. Резултатите в литературата по отношение съпоставянето на двете предиабетни състояния по индекса НОМА-IR също са разнопосочни.[4,91,110,149,169,178,250] Получените в изследването резултати не показва значима разлика между НГГ и НГТ като аналогични данни се посочват от редица колективи.[149,169,178,250] В други публикации се съобщава за значимо по-висок индекс НОМА-IR при НГГ в сравнение с НГТ – такива се данните от проучванията IRAS, RIAD и VEGAS.[4,91,110] Самостоятелното разглеждане на групата с НГГ+НГТ също не доведе до формиране на значима разлика в индекса за инсулинова резистентност между отделните предиабетни категории. Този резултат до известна степен се различава от данните в литературата, като в редица публикации се посочва, че съчетанието на двете предиабетни състояния е свързано с по-висок индекс НОМА-IR в сравнение с изолираните категории на НГГ и НГТ. [91,178,250]

При анализа на получените резултати по отношение на инсулиновата резистентност би следвало да се има предвид, че посредством индекса НОМА-IR се прави оценка преимуществено на чернодробната инсулинова резистентност и не би могло да се съди за инсулиновата резистентност на периферно ниво. Получените резултати в настоящото изследване също показват, че докато между двете предиабетни състояния няма значима разлика в инсулинова резистентност на чернодробно ниво, инсулиновата резистентност на нивото на периферните тъкани при НГГ и НГТ вероятно е различна. Индиректно за това говорят получените резултати от изследването на промените в липидния профил при НГГ и НГТ, които предполагат по-изразена инсулинова резистентност при НГТ в сравнение с НГТ.

При анализа на резултатите за инсулиновата резистентност също така следва да се отбележи, че изследването е направено в съответни по ИТМ, възраст и пол групи и получените резултати не са свързани с влиянието на тези фактори, в частност с различия в ИТМ.

На базата на получените резултати може да се приеме, че сърдечно-съдовият риск при състояния на предиабет, оценен посредством индекса за инсулинова резистентност НОМА-IR, е значимо по-висок в сравнение с този при НормГТ. В контекста на получените резултати от изследването на сърдечно-съдови рискови фактори и маркери при предиабет, липсата на значима разлика в инсулиновата резистентност, оценена посредством индекса НОМА-IR, между НГГ и НГТ показва, че различният сърдечно-съдов риск при двете предиабетни категории вероятно не е свързан със степента на инсулинова резистентност, конкретно с инсулиновата резистентност на чернодробно ниво.

7. Метаболитен синдром при предиабетни състояния

Изследването на констелация от сърдечно-съдови рискови фактори при предиабетни състояния естествено поражда въпроса за тяхното съчетание в рамките на метаболитен синдром. Известно е, че наличието на метаболитен синдром е свързано с два пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдово заболяване в следващите 5 до 10 години [3,10] и в този смисъл определянето на наличието на синдрома допълва комплексната оценка на сърдечно-съдовия рисков профил при предиабетни състояния.

Метаболитен синдром, дефиниран съгласно определението на IDF от 2005г.[242], се установи при 82% от групата с НГГ, при 87.7% от групата с НГТ и при 89.2% от групата с комбинацията от двете предиабетни състояния НГГ+НГТ. В групата с НормГТ критериите за наличие на MetС удовлетвориха 51.7 % от лицата, а в групата с НЗД – 88.9%. От цялата изследвана група на лица с рискови фактори за развитие на захарен диабет 76.9% показаха и наличие на MetС.

Получените резултати показват висок процент на лица със съчетание на предиабетно състояние и метаболитен синдром, като процентът е съвсем близък, а в групата с НГГ+НГТ дори превишава този при НЗД. Също така резултатите показват тенденция за нарастване на случаите на MetС при прехода през предиабетните категории, както следва НГГ-НГТ-НГГ+НГТ, като най-висок процент на съчетание на предиабет и MetС се наблюдава в групата с комбиниран глюкозен интолеранс.

Данните в литературата за честотата на метаболитен синдром при предиабетни състояния се различават значително поради използването на различни определения за дефиниране наличието на синдрома. В настоящото изследване е използвано определението на IDF от 2005г, като има данни, че неговото приложение е свързано с установяване на по-висока честота на синдрома в сравнение с определението на NCEP АТР III.[24] Получените в настоящото изследване резултати до голяма степен са в съответствие с публикуваните в литературата данни, които показват по-висока честота на MetC при лица с предиабет в сравнение с НормГТ и тенденция за нарастване на случаите със съчетание на предиабетно състояние и MetC при последователния преход през категориите НГГ-НГТ-НГГ+НГТ. Най-голямо съответствие на резултите и най-коректно е сравнението с проучвания, в които също е използвано определението на IDF 2005.

Novoa и колектив в проучването Telde използват определението на IDF за MetC, като получените в настоящото изследване резултати са до голяма степен съпоставими с данните на този колектив, който също установява относително висока честота на MetC – над 50%, при всички групи с предиабетно състояние и нарастване на честотата на MetC при последователния преход през категориите НормГТ-НГГ-НГТ-НГГ+НГТ (13.2% при лицата с НормГТ, 57.2% от лицата с НГГ, 64.4% от лицата с НГТ и при 75.6% от лицата с НГГ+НГТ).[178]

Данните на Bianchi и колектив посочват честота на MetC при използване на определението на IDF съответно 22.5% при НормГТ, 59% при НГГ, 40% при НГТ, 79% при НГГ+НГТ и 60% при НЗД. Подобно на получените в настоящото изследване резултати и данните на този колектив показват най-висока честота на MetC при групата с НГГ+НГТ, по-висока от тази при НЗД.[24] При прилагане на определението на NCEP АТР III изследователите установяват намаление на честотата на MetC при всички категории на въглехидратен толеранс.

Приложението на NCEP АТР III показва значимо по-ниска честота на MetC при предиабетни състояния. За сравнение, данните на Blake и колектив от проучването BLSA, показват наличие на MetC при 4.0% от лицата с НормГТ, 6.1% от лицата с НГТ, 28.3% при лицата с НГТ и при 46.9% от лицата с НГГ+НГТ. Според резултатите на този авторски колектив между честотата на MetC при НормГТ и при НГГ няма значима разлика.[25] Независимо от ниската честота на MetC синдром при използване на това

определение се запазва тенденцията за нарастване на случаите с MetC при прехода НГГ-НГГ-НГГ+НГГ.

Следва да се отбележи, че процентът на лица с MetC, установен в настоящото изследване, във всички категории на въглехидратен толеранс е по-висок от този в посочените проучвания.[24,25,178] Вероятно това се дължи на предварителната селекция на участниците, тъй като изследването обхваща лица с повишен риск от развитие на захарен диабет, а някои от рисковите фактори и съответно включващи критерии за участие в изследването - наднормено тегло/затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, са едновременно и компоненти на MetC. Вероятно в по-малка степен за относително високия процент на MetC, установен в проучването, допринася и използването на определението за MetC на IDF от 2005г.

Съгласно консенсусното становище на ACE и AACE наличието на метаболитен синдром следва да се разглежда като еквивалент на предиабетно състояние, като получените в настоящото изследване резултати са в пълно съответствие с тези препоръки.[54]

В заключение, изследването на MetC при предиабетни състояния показва, че MetC се установява с относително висока честота не само при захарен диабет, а и при състояния на предиабет, като съчетанието на двете предиабетни състояния е свързано с най-висока честота на MetC. Високата честота на MetC при предиабет подкрепя тезата за повишен сърдечно-съдов риск при тези състояния.

II. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния

В комплексната оценка на сърдечно-съдовия рисков профил при предиабетни състояния, в допълнение към утвърдените фактори и маркери на сърдечно-съдов риск е включено и изследване на някои нетрадиционни маркери на сърдечно-съдов риск, каквито са миелопероксидаза (MPO) и матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9). MPO е маркер за окислителен стрес, а MMP-9 - маркер с предимно възпалителен характер, като има данни, че и двата ензима участват на всички етапи от еволюцията на атеросклеротичния процес – от ранните етапи на клетъчна миграция и пролиферация до крайните фази на дестабилизация и руптура на плаките.[185,193]

1. Миелопероксидаза (MPO)

Изследването на серумната MPO като маркер за окислителен стрес при предиабетни състояния не показва значими различия в нивото на ензима при НГГ и НГГ в сравнение

с НормГТ както на 0 мин., така и на 120 мин. в хода на ОГТТ. Значимо по-високи нива на серумната МРО на гладно и след обременяване се установяват при лицата с НЗД в сравнение с тези с НГТ, докато между групите с НЗД и НГТ не се установява значима разлика в нивото на изследвания маркер на 0 мин. и на 120 мин. в хода на теста. Съпоставянето на двете групи с предиабетни състояния не показва наличие на значима разлика в нивата на серумната МРО, както на 0 мин., така и на 120 мин. от ОГТТ. Резултатите от сравнението на нивата на серумната МРО на 0 мин. и на 120 мин. в отделните групи с различен глюкозен толеранс, показват значима разлика единствено в групата с НормГТ, в която серумната МРО на 120 мин. е сигнификантно повишена спрямо изходното ниво.

Получените в изследването резултати като цяло не подкрепят хипотезата за повишен окислителен стрес при състояния на предиабет, а са в съответствие с концепцията за повишен окислителен стрес и нарушена антиоксидантна защита при захарен диабет, включително и при новооткрит.[26,28,206,230]

Окислителният стрес при предиабет е изследван посредством определянето на различни маркери, свързани с повишена продукция на свободни радикали или с намалена защита към тяхното действие, като изследванията касаят основно състоянието на НГТ. Публикувани са данни за значимо повишени плазмени концентрации на някои маркери за окислителен стрес като окислен и гликоокислен LDL, малондиалдеhid, 8-epi-PGF2-alpha и субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина, както и за понижени концентрации и намалена активност на ензимите, свързани с антиоксидантната защита - каталаза, супероксиддисмутаза, параоксоназа 1 при лица с НГТ в сравнение с контроли с НормГТ.[106,107,129,187,224,230,233,256] Съобщенията за окислителния стрес при НГТ са единични. Su и колектив установяват повишени нива на малондиалдеhid и намалена плазмена активност на супероксиддисмутаза при лица с НГТ и НГТ в сравнение с контроли с НормГТ.[233]

МРО като маркер за окислителен стрес и нетрадиционен маркер за оценка на сърдечно-съдов риск е изследвана предимно при пациенти с вече клинично изявено коронарно заболяване – стабилна ангина или остър миокарден инфаркт, като е доказана информативната стойност на МРО за прогнозата и оценката на риска при такива пациенти.[17,34,42,171,191,277] Сравнително по-малко са данните за информативната стойност на МРО в предклиничните стадии на атеросклероза, респективно при лица с предиабетни състояния и метаболитен синдром. Публикуваните данни в тази посока са

оскъдни. Graessler и съавтори съобщават за трикратно по-високи концентрации на 3-хлоротирозин – специфичен за действието на МРО окислен продукт – в състава на апоВ на LDL при лица с НГТ в сравнение с лица с НормГТ.[107] Получените в настоящото изследването резултати се доближават до данните на Meigs и колектив от Framingham Offspring Study, които изследват МРО като маркер за окислителен стрес в групи с повишен риск от развитие на захарен диабет – лица с метаболитен синдром или с НГТ. Резултатите показват липса на значима разлика в плазмените нива на МРО между групите с и без метаболитен синдром, както и със и без НГТ.[166] До известна степен резултатите, получени в настоящото изследване за окислителния стрес при предиабет, могат да бъдат съпоставени и с тези на Song и колектив, които изследват маркери на окислителен стрес и антиоксидантна защита при лица с НормГТ, НГТ и НЗД като не установяват значима разлика в нивата на показателите между групите с НормГТ и НГТ с изключение на супероксиддисмутазата, която е значимо понижена в групата с НГТ, докато в групата с НЗД всички изследвани показатели се различават значимо, както в сравнение с НормГТ, така и с НГТ.[230]

Независимо, че между двете групи с предиабетни състояния не се установи сигнификантна разлика в нивото на изследвания маркер, значимо по-високото ниво на МРО при НЗД в сравнение с НГТ при липса на значима разлика в нивото на маркера между групите с НЗД и НГТ, индиректно показва разлика в нивото на окислителен стрес при двете категории на предиабет и може да се разгледа като косвен аргумент в полза на тезата за различие в сърдечно-съдовия риск между двете състояния на предиабет, в случая за по-висок окислителен стрес и сърдечно-съдов риск при НГТ в сравнение с НГТ.

Резултатите от сравнението на нивата на серумната МРО изходно и след обременяване в отделните групи съществено се отличават от вече утвърдената в научната литература хипотеза за повишен окислителен стрес, свързан с постпрандиалната хипергликемия. [45,46,57,120] При лица с НГТ и ЗД е установено значимо нарастване в нивата на окислен LDL и субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина на 2-я час от ОГТТ в сравнение с нивата на гладно, за разлика от лицата с НормГТ, при които разликата в нивата на тези маркери изходно и на 2-я час не е статистически значима.[224] Като вероятно обяснение за това несъответствие би могъл да се приеме относително малкият брой на изследваните лица в групите, който следва да се има предвид при интерпретация на резултатите. Вероятно по тази причина не се достигна и до значима разлика в нивата

на серумната миелопероксидаза и при сравнение на групите с предиабет спрямо групата с нормален глюкозен толеранс, особено при съпоставяне на нивата на маркера на 120 мин. в хода на ОГТТ между групите с нарушен и с нормален глюкозен толеранс. Следва да се вземе предвид и факта, че в настоящото изследване е измерена серумната концентрация на МРО, като липсата на значима разлика между отделните категории на въглехидратен толеранс не изключва възможността за сигнификантно различна експресия и активност на ензима в съдовата стена, като може да се допусне, че на етапа на субклинична атеросклероза все още липсва повишение в нивото на маркера в системната циркулация, както това се наблюдава при авансирал атеросклеротичен процес, особено с оформяне на нестабилни плаки.

Получените резултати от изследването на серумната МРО показват ниска информативна стойност на показателя като нетрадиционен маркер за оценка на сърдечно-съдов риск при състояния на предиабет. Изследването на МРО при НГГ и НГТ индиректно показва различие в нивото на окислителен стрес и сърдечно-съдов риск при двете категории на предиабет - при НГТ окислителният стрес, респективно сърдечно-съдовият риск не се различава значимо от този при НЗД, а при НГГ - от този при НормГТ.

2. Матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9)

Изследването на серумната ММР-9 не установи значима разлика в нивото на ензима между отделните групи с различен въглехидратен толеранс.

В най-голяма степен получените резултати за нивата на ММР-9 при различни категории на въглехидратен толеранс, се разминават с данните в медицинската литература по отношение на групата с новооткрит захарен диабет, която не показва значима разлика в нивото на маркера както в сравнение с групите с предиабет, така и спрямо групата с НормГТ. В множество публикации, касаещи изследвания на ММР-9 при захарен диабет, се съобщава за значимо по-високи стойности на маркера, особено при пациенти с вече настъпили усложнения от макроваскуларен тип – ИБС и периферна съдова болест. [76,77,157,226,259] При анализа на получените в настоящото изследване резултати за стойностите на ММР-9 при захарен диабет следва да се има предвид, че те се отнасят за пациенти с новооткрито заболяване. Вероятно при новооткрит захарен диабет, както и при състояния на предиабет, в повечето случаи все още липсват авансирани атеросклеротични промени в съдовата стена и най-вече нестабилни плаки и поради това серумните нива на ММР-9 също не са значимо повишени спрямо тези при лица с

нормален глюкозен толеранс. От друга страна, следва да се отбележи, че подобно на резултатите за МРО, липсата на повишение на маркера в системната циркулация, не изключва възможността за повишена експресия и активност на MMP-9 локално в съдовата стена.[22,99]

Получените в настоящото изследване резултати не показаха значима разлика в нивото на MMP-9 при състояния на предиабет в сравнение с НормГТ. В медицинската литература данните за серумните нива на MMP-9 при предиабет са оскъдни. В проучването DIASPORA се установяват значимо по-високи нива на MMP-9 при предиабет (НГТ и НГТ, разгледани като една група) и захарен диабет тип 2 в сравнение с НормГТ.[222] Повече са съобщенията за стойностите на маркера при лица с други сърдечно-съдови рискови фактори – затлъстяване, хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром, които се срещат със значителна честота при индивидите с предиабет. Значимо повишени нива на MMP-9 са установени при лица с артериална хипертония в сравнение с нормотензивни индивиди, при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално телесно тегло, при лица с дислипидемия в сравнение с лица без липидни нарушения, както и при лица с метаболитен синдром в сравнение с лица без метаболитен синдром. [75,79,102,105,237,238]

В настоящото изследване също се установи висока честота на метаболитен синдром и артериална хипертония при лицата с предиабетно състояние, включително и в подгрупите при които се изследва серумната MMP-9. Метаболитен синдром се установи при 85.5% от групата с НГТ и при 74.2% от групата с НГТ, а артериална хипертония – при 61% изследваните лица срещу 39% без хипертония. Това обуслови провеждането на допълнителен анализ на нивото на MMP-9 в подгрупи с предиабет със и без MetС, както и анализ на маркера в групи според ИТМ и наличие на артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс.

За разлика от данните в литературата, получените резултати от този анализ не показват значима разлика в нивото на MMP-9 между лицата с и без метаболитен синдром и в двете групи с предиабет, както и между лицата с и без артериална хипертония, независимо от въглехидратния толеранс. [105,237,238] Резултатите от анализа на MMP-9 според ИТМ показват значимо по-високи стойности на MMP-9 при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално телесно тегло, независимо от въглехидратния толеранс, както и значима позитивна корелация между MMP-9 и ИТМ и площта на висцералната мастна тъкан. Тези резултати са в подкрепа на повечето

публикувани съобщения за повишени стойности на маркера при затлъстяване, както и за значимо понижаване в нивото на MMP-9 след редукция на тегло при индивиди със затлъстяване.[41,78,102,155] За наличие на значима корелация между ИТМ и MMP-9 при лица със затлъстяване и НГТ съобщават Unal и съавтори.[252] Резултатите са в подкрепа и на публикуваните данни за ролята на матриксните металлопротеинази при затлъстяване. Смята се, че системата на матриксните металлопротеинази и техните тъканни инхибитори има значимо участие в диференциацията на преадипоцитите, ангиогенезаата и в ремоделирането на междуклетъчния матрикс на мастната тъкан, които протичат при затлъстяване.[32,48,59,75,79] MMP-9 се посочва като един от ключовите ензими, участващи в този процес.[33] В допълнение данните на Bouloumie и колектив показват, че самите адипоцити също секретират матриксни металлопротеинзи - MMP-2 и MMP-9.[79] Повишеното ниво на MMP-9 при затлъстяване и позитивната корелация с ИТМ и висцералната мастна маса могат да се интерпретират и като израз на състоянието на субклинично възпаление при затлъстяване, особено от висцерален тип, тъй като MMP-9 се приема като маркер с предимно възпалителен характер.

Освен връзката с ИТМ и висцералната мастна маса, в настоящото проучване се изследва и корелацията между MMP-9 и други показатели, свързани със сърдечно-съдов риск – показатели на гликемичен контрол (кръвна захар на 0 мин и на 120 мин от ОГГТ, HbA_{1c}), параметри на липидния профил (общ холестерол, HDL, LDL, триглицериди) и маркери за възпаление (hsCRP).

Между показателите на гликемичен контрол и MMP-9 не се установява значима корелация. Съобщенията в литературата по този въпрос са нееднозначни като има данни както за значима позитивна корелация между серумната MMP-9 и HbA_{1c}, така и за липса на корелация между двата показателя при пациенти със захарен диабет тип 2 [146,160,236]. При друг тип изследване - на аутопсионни проби от коранарните артерии и аортата на пациенти със захарен диабет, е установена значима корелация между HbA_{1c} и експресията на MMP-9 в съдовата стена, като се приема, че крайните продукти на гликирането [AGEs] обуславят повишената експресия на ензима.[126] Вероятно липсата на значима корелация в настоящото изследване отново следва да се търси в характеристиките на изследваните групи – лица, при които нарушението в глюкозната регулация е на по-ранен етап – предиабет и НЗД.

От показателите на липидния профил единствено HDL-холестерол показва значима негативна корелация с MMP-9. Установената корелация е в подкрепа на резултатите,

получени и от други изследователски колективи. В публикации е описана негативна корелация между MMP-9 и HDL-холестерол и позитивна корелация между MMP-9 и LDL-холестерол при пациенти с коронарна атеросклероза.[188] В проучването ASCOT също се съобщава за негативна корелация между MMP-9 и HDL-холестерол при пациенти с хипертония.[237] При захарен диабет има съобщения за корелация между MMP-2, TIMP-2 и особено между TIMP-1 и серумните липиди, както и съобщения за липса на корелация между серумните липиди и системата матриксни металопротеинази и техните инхибитори [96,144].

От изследваните биохимични показатели позитивна корелация се установява единствено между MMP-9 и hsCRP. В литературата съобщенията за връзката между MMP-9 и hsCRP са нееднозначни. В част от публикациите се посочва позитивна корелация между MMP-9 и hsCRP, между MMP-9 и други маркери на възпаление - левкоцитен брой, IL-6, IL-8, IL-18, както и между MMP-9 и цялостния сърдечно-съдов риск, оценен чрез Фрамингамския рисков индекс.[90,100,155,237,275] В други проучвания не се установява корелация между двата показателя.[23,142,189] hsCRP се приема за класически маркер за възпаление и сърдечно-съдов риск.[94,154,212] MMP-9 също може да се разглежда като маркер с предимно възпалителен характер, тъй като един от основните клетъчните типове, секретиращ MMP-9 под влияние на медиатори на възпалението, са макрофагите.[115] Освен това, съществуват данни за директно влияние на hsCRP върху продукцията на MMP-9 в моноклеарни клетки по дозо-зависим начин.[179] Установената в настоящото изследване позитивната корелация между двата маркера вероятно отразява техният общ инфламаторен характер.

Изследването на серумната MMP-9 при състояния на предиабет не отразява повишен сърдечно-съдов риск и показва ниска информативна стойност на маркера в оценката на сърдечно-съдовия рисков профил при тези състояния. При предиабет, както и при новооткрит захарен диабет, серумната MMP-9 корелира основно с антропометрични и инфламаторни показатели и показва слаба корелация с показатели на метаболитния контрол. При предиабет и новооткрит захарен диабет активността на MMP-9 вероятно е свързана по-скоро с промените от възпалителен, а не от метаболитен тип. Вероятно при предиабетните състояния, при които атеросклеротичният процес в повечето случаи вероятно все още е субклиничен, MMP-9 няма значима информативна стойност като маркер на сърдечно-съдов риск, както в по-напредналите стадии от развитие на атеросклеротичната плака и особено при нестабилните плаки.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

На базата на получените в настоящото изследване резултати могат да бъдат направени следните основни изводи:

1. Състоянията на предиабет – както НГТ, така и НГГ, са свързани с повишен сърдечно-съдов риск.
2. Повишеният сърдечно-съдов риск при състояния на предиабет се обуславя предимно от класическите фактори и маркери на сърдечно-съдов риск – затлъстяване, артериална хипертония, дислипидемия, от промените в инсулиновата резистентност и в нивата на hsCRP и HbA1c, от високата честота на метаболитен синдром, и в по-малка степен от нетрадиционните маркери за сърдечно-съдов риск - MPO и MMP-9.
3. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством промените в показателите на липидния профил, е качествено различен - при НГГ се наблюдават значими промени в нивата на общ холестерол, LDL-холестерол и триглицериди, докато при НГТ значимите отклонения касаят показателите, отразяващи диабетната дислипидемия - триглицериди, HDL-холестерол и СМК.
4. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен чрез стойностите на артериалното налягане, е различен и се обуславя от значими отклонения в систолното налягане, като при НГТ не се различава значимо от този при НЗД, а при НГГ не се различава значимо от този при НормГТ.
5. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством нивата на HbA1c, е различен, като при НГТ е значимо по-висок в сравнение с този при НГГ.

6. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством антропометрични показатели за затлъстяване, е значимо по-висок от този при НормГТ и не се различава значимо от този при НЗД.
7. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством нивата на hsCRP, е значимо по-висок от този при НормГТ, като липсата на значима разлика в показателя между НГГ и НГТ, показва, че различният сърдечно-съдов риск при двете предиабетни категории вероятно не се обуславя от механизмите на възпаление.
8. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством индекса за инсулинова резистентност НОМА-IR, е значимо по-висок в сравнение с НормГТ, като липсата на значима разлика в индекса НОМА-IR между двете предиабетни състояния, показва, че различният сърдечно-съдов риск при НГГ и НГТ не е свързан със степента на инсулинова резистентност, конкретно с инсулиновата резистентност на чернодробно ниво.
9. Честотата на метаболитен синдром при предиабетни състояния е висока и обуславя повишен сърдечно-съдов риск при НГГ, НГТ и НГГ+НГТ.
10. Сърдечно-съдовият риск при предиабетни състояния, оценен посредством маркери за окислителен стрес, вероятно е различен, като при НГТ не се различава значимо от този при НЗД, а при НГГ не се различава значимо от този при НормГТ.
11. Изследването на серумната ММР-9 при състояния на предиабет не отразява повишен сърдечно-съдов риск, като активността на ензима при предиабет вероятно е свързана с промените от възпалителен, а не от метаболитен тип.
12. Сърдечно-съдовият риск при НГГ и НГТ е различен, като това се определя основно от промените в липидния профил, артериалното налягане, HbA1c и индиректно от показателите за окислителен стрес.

13. Съчетанието на НГГ и НГТ е свързано с най-неблагоприятен сърдечно-съдов рисков профил като показва промени в липидните показатели, които не се различават значимо от тези при НЗД, по-висока честота на артериална хипертония и метаболитен синдром и по-високо ниво на НbA1c в сравнение с изолираните категории на НГГ и НГТ, което определя клиничната значимост на самостоятелното разглеждане на тази предиабетна категория.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

- Настоящото изследване представлява първото изследване на сърдечно-съдов рисков профил при лица с предиабетни състояния, проведено в България.
- Направена е комплексна оценка на сърдечно-съдов рисков профил при предиабетни състояния посредством изследване на набор от фактори и маркери на сърдечно-съдов риск.
- Изследвани са нови, нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск – миелопероксидаза и матриксна металопротеиназа 9, които са сравнително слабо проучени при състояния на предиабет.
- Направена е оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния в контекста на целия спектър на въглехидратния толеранс - предиабетните състояния са съпоставени с групи с НормГТ и НЗД, както и помежду си.
- Направена е оценка на сърдечно-съдов рисков профил в група със съчетание от НГГ+НГТ.

Приноси с потвърдителен характер

- Настоящото изследване потвърждава наличието на значимо повишен сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния – както при НГТ, така и при НГГ.
- Настоящото изследване потвърждава тезата, че НГГ и НГТ са фенотипно различни категории, свързани с различен сърдечно-съдов риск.
- Настоящото изследване потвърждава необходимостта от комплексен терапевтичен подход при лицата с предиабетни състояния и разглеждане на отклоненията в гликемията в рамките на цялостния сърдечно-съдов риск.

Приноси с научно-приложен характер

- Настоящото изследване дава основания за самостоятелно разглеждане и диференциран подход към лицата със съчетание от НГГ+НГТ за целите на клиничната практика.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Робева Р. Захариева С. Метаболитен синдром – диагноза и лечение. Наука ендокринология 2008;4:170-173.
2. Христов Вл. Първична превенция на захарен диабет тип 2. Медицинска мисъл 2004;1:94-100.
3. Христов Вл., Гочева Н, Петкова и М и съавт. Консенсус на Българския институт „Метаболитен синдром” за поведение при метаболитен синдром. Наука Ендокринология 2010;2:53-70.
4. Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. Diabetes 200;55:1430–1435.
5. Abdul-Ghani MA, Molina-Carrion M, Jani R, Jenkinson C, DeFronzo RA. Adipocytes in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance are resistant to the anti-lipolytic effect of insulin. Acta Diabetol. 2008;45(3):147-50.
6. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006;29:1130–1139.
7. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. J Biol Chem. 2000;275:37524 –37532.
8. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity 2006;14(Suppl 5):242S-249S.
9. Ahrén B, Larsson H, Holst JJ. Reduced gastric inhibitory polypeptide but normal glucagon-like peptide 1 response to oral glucose in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. Eur J Endocrinol. 1997;137(2):127-31.
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis

- Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5.
11. Alberti KG. 'Prediabetes': a historical context. 1st International Congress on 'Prediabetes' and the Metabolic Syndrome. Berlin, Germany, April 13-16, 2005.
 12. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003;52:1210-4.
 13. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. *Diabetes care* 2010;33(S1):11-61.
 14. Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms *Cardiovasc Diabetol.* 2002;1:1.
 15. Auchere F, Capeillere-Blandin C. NADPH as a co-substrate for studies of the chlorinating activity of myeloperoxidase. *Biochem J.* 1999;343(Pt 3):603– 613.
 16. Bakic M. Pathogenic aspects of atherosclerosis. *Acta Medica Medianae* 2007; 46:25-29.
 17. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
 18. Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E. Is there a glycemic threshold for mortality risk? *Diabetes Care* 1999;22:696–699.
 19. Barr E, Zimmet P. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: The Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007;116:151-157.
 20. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-1890.
 21. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):4-12.
 22. Baugh MD, Gavrilovic J, Davies IR et al. Monocyte matrix metalloproteinase production in Type 2 diabetes and controls – a cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003; 2:3.

23. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E et al. Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 as potential markers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2003;169:139-46.
24. Bianchi C, Miccoli R, Bonadonna RC et al. Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: The genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; doi:10.1016/j.numecd.2010.03.006.
25. Blake DR., Meigs JB, Muller DC et al. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with increased levels of coronary heart disease risk factors: results from the Baltimore Longitudinal Study on Aging. *Diabetes* 2004;53: 2095-100.
26. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O et al. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003;107:1579–1585.
27. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(3):121-4.
28. Bonnefont-Rousselot D, Bastard J. Jaudon P et al. Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab.* 2000;26:163–176.
29. Bonora E, Targher G, Formentini G et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med.* 2004;21:52-8.
30. Boulanger E, Wautier JL, Dequiedt P, Schmidt AM. Glycation, glycoxidation and diabetes mellitus. *Nephrol Ther.* 2006;2(Suppl 1):S8-16.
31. Bouloumie A, Sengene C, Portolan G et al. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes* 2001; 50:2080–2086.
32. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, De Barros S et al. Protease Inhibitor Treatments Reveal Specific Involvement of Matrix Metalloproteinase-9 in Human Adipocyte Differentiation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;312:1272-1279.
33. Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation* 2008;117:806-15.

34. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 2003;349:1595–1604.
35. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M et al. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995;91:2125–2131.
36. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications A Unifying Mechanism. Banting Lecture 2004. *Diabetes* 2005;54(6):1615-1625
37. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR at al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall study. *Diabetes Care* 2006;29:26–31.
38. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002;51(9):2796-803.
39. Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1856-62.
40. Cardellini M, Andreozzi F, Laratta E et al. Plasma interleukin-6 levels are increased in subjects with impaired glucose tolerance but not in those with impaired fasting glucose in a cohort of Italian Caucasians. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(2):141-5.
41. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans. *J Mol Med.* 2009;87:(8):803-13.
42. Cavusoglu E, Ruwende C, Eng C et al. Usefulness of baseline plasma myeloperoxidase levels as an independent predictor of myocardial infarction at two years in patients presenting with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(10):1364-8.
43. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 816–23.
44. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med.* 1997;14(Suppl 3):S45-9.
45. Ceriello A. Nitrotyrosine: new findings as a marker of postprandial oxidative stress. *Int J Clin Pract Suppl.* 2002;129:51-8.
46. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 2003;46(Suppl 1):M9–M16.

47. Chapman MJ. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4(Suppl 3):S5-8.
48. Chavey C, Mari B, Monthouel MN et al. Matrix metalloproteinases are differentially expressed in adipose tissue during obesity and modulate adipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2003;278:11888-96.
49. Chen LK, Lin MH, Chen ZJ et al. Metabolic characteristics and insulin resistance of impaired fasting glucose among the middle-aged and elderly Taiwanese. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;71:170-6.
50. Chiasson J, Josse R, Gomis R et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2027-2077.
51. Choi KM, Lee J, Lee KW et al. Comparison of serum concentrations of C-reactive protein, TNF-alpha, and interleukin 6 between elderly Korean women with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;64(2):99-106.
52. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S et al. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1998;25(3-4):175-84.
53. Cnop M. Fatty acids and glucolipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(Pt 3):348-52.
54. Consensus Statement From the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. Diagnosis and Management of Prediabetes in the Continuum of Hyperglycemia - When Do the Risks of Diabetes Begin? *Endocr Pract*. 2008;14(7):933-945.
55. Contreras F, Rivera M, Vasquez J et al. Diabetes and hypertension physiopathology and therapeutics. *J Hum Hypertens*. 2000;14:S26-S31.
56. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;293:H2009-H2023.
57. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS et al. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997;96:25-28.
58. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233-240.

59. Croissandeau G, Chretien M, Mbikay M. Involvement of matrix metalloproteinases in the adipose conversion of 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem J.* 2002;364:739–746.
60. Cusi K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2010;10(4):306-15.
61. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311):995-1003.
62. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
63. Das S. Current understanding of risk factors and mechanisms in the pathogenesis of macrovascular disease in diabetes mellitus. *Journal, Indian Academy of Clinical Medicine* 2001;2(3):214-221.
64. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1994; 94:437–444.
65. Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC. Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med.* 2000;17(6):433-40.
66. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III -27-III -32.
67. De Rekeneire N, Peila R, Ding JZ et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals. The Health, Aging and Body Composition study. *Diabetes Care* 2006;29:1902–1908.
68. De Vegt F, Dekker JM, Ruh HG et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-931.
69. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med.* 2001;161:397–405.

70. DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26:688-696.
71. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism* 2006;55(9):1232-8.
72. DeFronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94.
73. DeFronzo RA, for ACT NOW Study Group. ACTos NOW Study for the Prevention of Diabetes (ACT NOW) Study. Late-breaking abstract presented at 68th Annual Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 6 June 2008, San Francisco, CA.
74. DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis:the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010;53:1270–1287.
75. Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L et al. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium* 2006;13:227-31.
76. Derosa G, D'Angelo A, Scalise F et al. Comparison between metalloproteinases-2 and -9 in healthy subjects, diabetics, and subjects with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2007;22:361-70.
77. Derosa G, D'Angelo A, Tinelli C et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in diabetic and healthy subjects. *Diabetes Metab.* 2007;33:129-34.
78. Derosa G, Ferrari I, D'Angelo A et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 levels in obese patients. *Endothelium* 2008;15:219-24.
79. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A et al. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in combined dyslipidemia. *Clin Invest Med.* 2009;32:E124-32.
80. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9541):1096-105.

81. Drexel H, Aczel S, Marte T et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? *Diabetes Care* 2005;28:101-7.
82. Duvnjak L, Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story. *Acta Physiol Pol.* 2009;60(Suppl 7):19-24.
83. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
84. Enquobahrie DA, Dolidze N, Chapidze G et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance among cardiac patients. *Acta Cardiol.* 2007;62(5):439-44.
85. Esposito K, Ciotola M, Schisano B et al. Oxidative stress in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(9):791-5.
86. Faeh D, William J, Yerly P et al. Diabetes and pre-diabetes are associated with cardiovascular risk factors and carotid/femoral intima-media thickness independently of markers of insulin resistance and adiposity. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:32.
87. Faerch K, Vaag A, Holst J et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance: similar impairment of pancreatic α - and β -cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action. *Diabetologia* 2008;51:853– 861.
88. Faerch K, Vaag A, Holst J et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: The Inter99 Study. *Diabetes Care* 2009;32:439–444.
89. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443-77.
90. Ferroni P, Basili S, Martini F et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med.* 2003;51:295-300.
91. Festa A, D'Agostino R Jr, Hanley A et al. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004;53:1549–1555.
92. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131–1137.

93. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP et al. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131-1137.
94. Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42-47.
95. Festa A, Williams K, D'Agostino R et al. The natural course of β -cell function in nondiabetic and diabetic individuals. The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2006;55:1114-1120.
96. Florys B, Głowińska B, Urban M, Peczyńska J. Metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 levels in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw.* 2006;12:184-9.
97. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study *Diabetes* 2002;51:1596–1600.
98. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 2001;276:41279–41287.
99. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2493-503.
100. Garvin P, Nilsson L, Carstensen J et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. *PLoS One* 2008;3(3):e1774.
101. Gillery P. Advanced glycation end products (AGEs), free radicals and diabetes. *J Soc Biol.* 2001;195(4):387-90.
102. Głowińska-Olszewska B, Urban M. Elevated matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in obese children and adolescents. *Metabolism* 2007;56:799-805.

103. Gokulakrishnan K, Deepa R, Mohan V et al. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects with prediabetes, diabetes mellitus, and metabolic syndrome--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study. *Metabolism* 2006;55:237-42.
104. Gokulakrishnan K, Deepa R, Sampathkumar R et al. Association of leukocyte count with varying degrees of glucose intolerance in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-26). *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7(3):205-10.
105. Gonçalves FM, Jacob-Ferreira AL, Gomes VA et al. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. *Clin Chim Acta.* 2009;403:173-7.
106. Gopaul NK, Manraj MD, Hébé A et al. Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. *Diabetologia* 2001;44:706-12.
107. Graessler J, Pietzsch J, Westendorf T et al. Glycooxidised LDL isolated from subjects with impaired glucose tolerance increases CD36 and peroxisome proliferator-activator receptor γ gene expression in macrophages. *Diabetologia* 2007;50:1080-1088.
108. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med.* 2000;342:905-912.
109. Halberg N, Wernstedt I, Scherer PE. The Adipocyte as an Endocrine Cell. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(3):753-768.
110. Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study. Diabetes Care* 2003;26:868-874.
111. Hanefeld M, Koehler C, Henkel E et al. Post-challenge hyperglycaemia relates more strongly than fasting hyperglycaemia with carotid intima-media thickness :the RIAD study. *Diab Med.* 2000;17(12):835 - 840.
112. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611-616.

113. Hashimoto K, Kasayama S, Yamamoto H et al. Strong association of C-reactive protein with body mass index and 2-h post-challenge glucose in non-diabetic, non-smoker subjects without hypertension. *Diabet Med.* 2004;21(6):581-5.
114. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. A prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2003;26:650–655.
115. Hayden MR, Sowers JR, Tyagi SC. The central role of vascular extracellular matrix and basement membrane remodeling in metabolic syndrome and type 2 diabetes: the matrix preloaded. *Cardiovasc Diabetol.* 2005;4:9.
116. Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 1997;99:2075–2081.
117. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
118. Henareh L, Jogestrand T, Agewall S. Glucose intolerance is associated with C-reactive protein and intima-media anatomy of the common carotid artery in patients with coronary heart disease. *Diabet Med.* 2005;22(9):1212-7.
119. Hijova E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications. *Bratisl Lek Listy* 2005;106:127-132.
120. Hirsh IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 2005;19:178– 81.
121. Hu DY, Pan CY, Yu JM for the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey. *Eur Heart J.* 2006;27:2573–2579.
122. Ibrahim M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev.* 2010;11(1):11-8.
123. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 4th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2009.
124. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine* 2007;24:451-463.
125. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327– 1334.

126. Ishibashi T, Kawaguchi M, Sugimoto K et al. Advanced glycation end product-mediated matrix metallo-proteinase-9 and apoptosis via renin-angiotensin system in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(6):578-89.
127. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
128. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
129. Julius U, Pietzsch J. Glucose-induced enhancement of hemin-catalyzed LDL oxidation in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(11-12):1507-1512.
130. Kantartzis K, Machann J, Schick F et al. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia* 2010;53(5):882-9.
131. Kernan WN, Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following a transient ischemic attack or ischemic stroke. *Arch Intern Med*. 2005;165:227-233.
132. Khaw KT, Wareham N, Luben R et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPICNorfolk). *BMJ* 2001;322:1-6.
133. Kim SH, Chunawala L, Linde R, Reaven GM. Comparison of the 1997 and 2003 American Diabetes Association classification of impaired fasting glucose impact on prevalence of impaired fasting glucose, coronary heart disease risk factors, and coronary heart disease in a community-based medical practice. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:293-7.
134. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346 (6):393-403.
135. Konukoglu D, Firtina S, Serin O. The relationship between plasma asymmetrical dimethyl-l-arginine and inflammation and adhesion molecule levels in subjects with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Atherosclerosis* 2008;57(1):110-115.
136. Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E et al. In vivo evidence for increased oxidation of circulating LDL in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2002;51(10):3102-6.
137. Kowalska I, Strackowski M, Szelachowska M et al. Circulating E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1, and intercellular adhesion molecule-1 in men with coronary

- artery disease assessed by angiography and disturbances of carbohydrate metabolism. *Metabolism* 2002;51(6):733-6.
138. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol.* 1998;82(12A):67U-73U.
 139. Krentz AJ. Lipoprotein abnormalities and their consequences for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5(Suppl 1):S19-27.
 140. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G et al. A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk or benefit ? *Acta Haematol.* 2000;104:10 –15.
 141. Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T et al. Insulin sensitivity, insulin and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the EUGENE2 study. *Diabetologia* 2008;51:502–511.
 142. Laimer M, Kaser S, Kranebitter M et al. Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women. *Int J Obes.* 2005;29:498-501.
 143. Lastra-Lastra G, Sowers JR, Restrepo-Eraza K et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update. *Clin Endocrinol.* 2009;71:1–6.
 144. Lee SW, Song KE, Shin DS et al. Alterations in peripheral blood levels of TIMP-1, MMP-2, and MMP-9 in patients with type-2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69:175-9.
 145. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med.* 2004;164:2147-2155.
 146. Lewandowski KC, Banach E and Lewinski A. Concentrations of matrix metalloproteinase 2 and 9 in patients with type 2 diabetes and in non-diabetic controls *Endocrine Abstracts* 2009;19: P121.
 147. Liao D, Shofer JB, Boyko EJ et al. Abnormal glucose tolerance and increased risk for cardiovascular disease in Japanese-Americans with normal fasting glucose. *Diabetes Care* 2001;24(1):39-44.
 148. Lijnen R. Angiogenesis and obesity. *Cardiovasc Res.* 2008 May 1;78(2):286-93.
 149. Lim SC, Tai ES, Tan BY et al. Cardiovascular risk profile in individuals with borderline glycemia. The effect of the 1997 American Diabetes Association diagnostic criteria and the 1998 World Health Organization provisional report. *Diabetes Care* 2000;23:278–282.

150. Lin J, Zhang M, Song F et al. Association between C-reactive protein and pre-diabetic status in a Chinese Han clinical population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009;25(3):219-23.
151. Loftus IM, Naylor AR, Bell PR, Thompson MM. Plasma MMP-9 - a marker of carotid plaque instability. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001;21(1):17-21.
152. Loftus IM, Naylor AR, Goodall S et al. Increased matrix metalloproteinase-9 activity in unstable carotid plaques: a potential role in acute plaque disruption. *Stroke* 2000;31:40-47.
153. Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:135625.
154. Lu Q, Tong N, Liu Y et al. Community-based population data indicates the significant alterations of insulin resistance, chronic inflammation and urine ACR in IFG combined IGT group among prediabetic population. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84: 319-324.
155. Madsen EL, Bruun JM, Skogstrand K et al. Long-term weight loss decreases the nontraditional cardiovascular risk factors interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in obese subjects. *Metabolism* 2009;58:946-53.
156. Mäkelä R, Loimaala A, Nenonen A et al. The association of myeloperoxidase promoter polymorphism with carotid atherosclerosis is abolished in patients with type 2 diabetes. *Clin Biochem.* 2008;41(7-8):532-537.
157. Marx N, Froehlich J, Siam L et al. Antidiabetic PPAR γ -Activator Rosiglitazone Reduces MMP-9 Serum Levels in Type 2 Diabetic Patients With Coronary Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:283.
158. Matsumoto K, Miyake S, Yano M et al. High serum concentrations of soluble E-selectin in patients with impaired glucose tolerance with hyperinsulinemia. *Atherosclerosis* 2000;152(2):415-420.
159. Matz K, Keresztes K, Tatschl C et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006;29(4):792-7.
160. Maxwell PR, Timms PM, Chandran S, Gordon D. Peripheral blood level alterations of TIMP-1, MMP-2 and MMP-9 in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2001;18(10):777-80.
161. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin Resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:713-718.

162. McMaster University Evidence Based Practice Center. Diagnosis, prognosis and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evidence Report 128.
163. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM et al., NAVIGATOR StudyGroup. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010; 362(16):1477-90.
164. McNeely MJ, McClelland RL, Bild DE et al. The Association Between A1C and Subclinical Cardiovascular Disease The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Diabetes Care 2009;32(9):1727-1733.
165. Meerwaldt R, Links T, Zeebregts C et al. The clinical relevance of assessing advanced glycation endproducts accumulation in diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:29.
166. Meigs JB, Larson MG Fox CS et al. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2007;30:2529–2535.
167. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845–1850.
168. Meuwese M, Stroes E, Hazen S et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:159–6.
169. Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ et al. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care* 2006;29:1909–1914.
170. Miyazaki Y, Akasaka H, Ohnishi H et al. Differences in insulin action and secretion, plasma lipids and blood pressure levels between impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in Japanese subjects. *Hypertens Res.* 2008;31:1357–1363.
171. Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA et al. Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(20):1993-2000.
172. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007;369(9571): 1431-9.

173. Mohan V, Vijayachandrika V, Gokulakrishnan K et al. A1C Cut Points to Define Various Glucose Intolerance Groups in Asian Indians. *Diabetes Care* 2010; 33(3):515-519.
174. Mori Y, Hoshino K, Yokota K et al. Increased visceral fat and impaired glucose tolerance predict the increased risk of metabolic syndrome in Japanese middle-aged men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005;113(6):334-9.
175. Morita S, Kasayama S, Otsuki M et al. Atherosclerotic risk factors in Japanese subjects with isolated impaired fasting glucose and those with isolated impaired glucose tolerance according to 1997 and 2003 American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care* 2006;29(9):2123-2126.
176. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;173:932-939.
177. Müller S, Martin S, Koenig W et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia* 2002;45:805–812.
178. N'Ovoa FJ, Boronat M, Saavedra P et al. Differences in cardiovascular risk factors, insulin resistance, and insulin secretion in individuals with normal glucose tolerance and in subjects with impaired glucose regulation the Telde Study. *Diabetes Care* 2005;28:2388–2393.
179. Nabata A, Kuroki M, Ueba H et al. C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cells: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2008;196:129-35.
180. Nagaretani H, Nakamura T, Funahashi T et al. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2001;24:2127–2133.
181. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039–1057.
182. National Institute of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.

183. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(6):379-87.
184. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:1102 - 1111.
185. Nicholls SJ, Hazen SL. The role of myeloperoxidase in the pathogenesis of coronary artery disease. *Jpn J Infect Dis*. 2004;57:S21-2.
186. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C et al. A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J*. 2001;142:336–339.
187. Niskanen LK, Salonen JT, Nyssönen K, Uusitupa MI. Plasma lipid peroxidation and hyperglycaemia: a connection through hyperinsulinaemia? *Diabet Med*. 1995;12(9):802-8.
188. Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39:380-4.
189. Orbe J, Montero I, Rodríguez JA et al. Independent association of matrix metalloproteinase-10, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:91-7.
190. Osei K, Gaillard T, Schuster DP. Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type II diabetes in African-Americans: the significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. *Diabetes Care* 1997;20:396–404.
191. Ouyang M, Yang K, Zhang MX et al. Myeloperoxidase in the plasma of patients with acute coronary syndrome. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2006;31(6):901-5.
192. Pankow J, Kwan D, Duncan B et al. Cardiometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:325–331.
193. Papazafiropoulou A, Tentolouris N. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases. *Hippokratia* 2009;13:76-82.
194. Park S, Barrett-Connor E, Wingard DL et al. GHb is a better predictor of cardiovascular disease than fasting or postchallenge plasma glucose in women without diabetes. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1996;19(5):450-456.

195. Pascot A, Després JP, Lemieux I et al. Contribution of visceral obesity to the deterioration of the metabolic risk profile in men with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2000;43(9):1126-35.
196. Pascot A, Després JP, Lemieux I et al. Deterioration of the metabolic risk profile in women. Respective contributions of impaired glucose tolerance and visceral fat accumulation. *Diabetes Care* 2001;24(5):902-8.
197. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J et al. A European Evidence-Based Guideline for the Prevention of Type 2. *Diabetes Horm Metab Res.* 2010;42(Suppl1):1-64.
198. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
199. Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Marchlewska A et al. A functional variant of the myeloperoxidase gene is associated with cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Kidney Int Suppl.* 2003; 84:S172–S176.
200. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111(12):1805–1812.
201. Piché ME, Després JP, Pascot A et al. Impaired fasting glucose vs. glucose intolerance in pre-menopausal women: distinct metabolic entities and cardiovascular disease risk? *Diabet Med.* 2004;21(7):730-7.
202. Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest.* 1999;103:1547–1560.
203. Qiao Q, Jousilahti P, Erikson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003;26:2910–2914.
204. Qiao Q, Pyorala K, Tuomilehto J et al. Two-hour glucose is a better risk predictor for incident coronary heart disease and cardiovascular mortality than fasting glucose. *Eur Heart J.* 2002;23:1267 - 1275.
205. Quagliari L, Piconi L, Assaloni R et al. Primary role of superoxide anion generation in the cascade of events leading to endothelial dysfunction and damage in high glucose treated HUVEC. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(4):257-67.

206. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B et al. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother.* 2005;59(7):365-73.
207. Ramachandran A, Moses A, Samith S et al., A new non-invasive technology to screen for dysglycaemia including diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2010;88(3):302-306.
208. Rask E, Olsson T, Söderberg S et al. Insulin secretion and incretin hormones after oral glucose in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Metabolism* 2004;53(5):624-31.
209. Report of WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, 2006.
210. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. C-Reactive Protein, the metabolic syndrome, and risk of cardiovascular events: an 8 year follow-up of 14,719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-397.
211. Ridker PM, Buring JE, Shih J. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98:731-733.
212. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997;336:973-979.
213. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836–843.
214. Ridker PM, Rifai N, Rose L et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002;347:1557-65.
215. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med.* 1999; 340(2):115-126.
216. Sahay BK, Sahay RK. Hypertension in diabetes. *J Indian Med Assoc.* 2003;101(1):12,14-5,44.
217. Sampson MJ, Gopaul N, Davies IR et al. Plasma F2 isoprostanes: direct evidence of increased free radical damage during acute hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3):537-41.

218. Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik Prospective Study and systematic review. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000278.
219. Schaan BD, Portal VL, de Ugarte MT et al. Emerging risk factors and early atherosclerosis indices in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab.* 2005;31(6):581-7.
220. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al. for the ARIC Investigators. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649–1652.
221. Schnell O, Standl E. Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease. *Endocr Pract.* 2006;12(Suppl 1):16-9.
222. Schöndorf T, Lübben G, Karagiannis E et al. Increased prevalence of cardiovascular disease and risk biomarkers in patients with unknown type 2 diabetes visiting cardiology specialists: results from the DIASPORA study. *Diab Vasc Dis Res.* 2010;7(2):145–150.
223. Selvin E, Coresh J, Golden SH et al. Glycemic control and coronary heart disease risk in persons with and without diabetes The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1910-1916.
224. Serin O, Konukoglu D, Firtina S, Mavis O. Serum oxidized low density lipoprotein, paraoxonase 1 and lipid peroxidation levels during oral glucose tolerance test. *Horm Metab Res.* 2007;39(3):207-11.
225. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42: 1050-1054.
226. Signorelli SS, Malaponte G, Libra M et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc Med.* 2005;10:1-6.
227. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM et al. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992;41(2):202-208.
228. Soderberg S, Zimmet P, Tuomilehto J et al. High incidence of type 2 diabetes and increasing conversion rates from impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance to diabetes in Mauritius. *Journal of Internal Medicine* 2004; 256: 37–47.

229. Soja B, Zwisler AM, Olsen AD et al. Prevalence and characteristics of impaired glucose metabolism in patients referred to comprehensive cardiac rehabilitation: the DANSUK study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13(5):784-790.
230. Song F, Jia W, Yao Y et al. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci.* 2007;112:599–606.
231. Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286:H1597–H1602.
232. Steinberg HO, Baron AD. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002;45(5):623-34.
233. Su Y, Liu XM, Sun YM et al. The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):877–882.
234. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1309 –1314.
235. Tan KC, Wat NM, Tam SC et al. C-reactive protein predicts the deterioration of glycemia in Chinese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003;26(8):2323-8.
236. Tayebjee MH, Lim HS, MacFadyen RJ, Lip GY. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 in type 2 diabetes: effect of 1 year's cardiovascular risk reduction therapy. *Diabetes Care* 2004;27(8):2049-51.
237. Tayebjee MH, Nadar SK, Blann AD et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Am J Hypertens* 2004;17:764-9.
238. Tayebjee MH, Nadar SK, MacFadyen RJ, Lip GY. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9 levels in patients with hypertension. Relationship to tissue Doppler indices of diastolic relaxation. *Am J Hypertens.* 2004;17:770-4.
239. The American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation Consensus Committee Consensus statement on the

- worldwide standardisation of the HbA1c measurement. *Diabetologia* 2007;50(10):2042-2043.
240. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
 241. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
 242. The International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed October 17, 2005.
 243. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Hypertension* 2003;42:1206.
 244. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, 2007.
 245. Thomas GN, Schooling CM, McGhee SM et al. for the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study Steering Committee. Identification of factors differentially associated with isolated impaired fasting glucose and isolated post-load impaired glucose tolerance: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Eur J Endocrinol.* 2006;155 623–632.
 246. Thukkani AK, McHowat J, Hsu FF et al. Identification of alpha-chloro fatty aldehydes and unsaturated lysophosphatidylcholine molecular species in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;108:3128 –3133.
 247. Tominaga M, Eguchi H, Manaka H et al. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920–924.
 248. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27(1):155-61.
 249. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92(3):347-55.

250. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2000;49:975–980.
251. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344:1343–1350.
252. Unal R, Yao-Borengasser A, Varma V et al. Matrix Metalloproteinase-9 is increased in obese subjects and decreases in response to pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2993-3001.
253. Unwin N, Shaw J, Zimmet P et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.*, 2002; 19(9):708-23.
254. van 't Riet E, Rijkelijhuizen JM, Alsema M et al. HbA1c is an independent predictor of nonfatal cardiovascular disease in a Caucasian population without diabetes: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;
255. Vancheri F, Curcio M, Burgio A et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *Q J Med.* 2005; 98:871–878.
256. Vijayalingam S, Parthiban A, Shanmugasundaram KR, Mohan V. Abnormal antioxidant status in impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996;13(8):715-9.
257. Viswanathan V, Snehalatha C, Nair MB, Ramachandran A. Markers of endothelial dysfunction in hyperglycaemic Asian Indian subjects. *Atherosclerosis* 2004;18(1):47-52.
258. Vita JA, Brennan ML, Gokce N et al. Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2004;110:1134 –1139.
259. Wang Y, Su Y, Xu Y et al. Genetic polymorphism c.1562C>T of the MMP-9 is associated with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;391:113-117.
260. Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, Arie H, Sato A, Aoki K, Jimba S, Hanai G. Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia* 2004;47:758 –759.

261. Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. *Diabetes* 1999;48:2192-2203.
262. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA et al. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 2000;49:2094-2101.
263. Weyer C, Pratley R, Tataranni P et al. Role of insulin resistance and insulin secretory dysfunction in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: lessons from cross-sectional, prospective, and longitudinal studies in Pima Indians. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:130-138.
264. Weyer C, Tataranni P, Bogardus C et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001;24:89-94.
265. Wiernsperger NF. Oxidative stress as a therapeutic target in diabetes: revisiting the controversy. *Diabetes Metab.* 2003;29:579-85.
266. Wolff SP, Dean RT. Glucose autoxidation and protein modification. The potential role of 'autoxidative glycosylation' in diabetes. *Biochem J.* 1987;245(1):243-50.
267. Wong ND, Gransar H, Narula J et al. Myeloperoxidase, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(9):1093-9.
268. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva, 1999.
269. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 2011.
270. Wright E, Scism-Bacon JL, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia *Int J Clin Pract.* 2006;60(3):308–314.
271. Xu H, Barnes GT, Yang Q et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.
272. Yu Y, Venners SA, Wang B et al. Association of central adiposity with prediabetes and decreased insulin sensitivity in rural Chinese normal-weight and overweight women. *Metab Clin Exp.* 2010;59:1047–1053.

273. Yuan G, Zhou L, Tang J et al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72(3):244-50.
274. Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3): 145-53.
275. Zeng B, Prasan A, Fung KC et al. Elevated circulating levels of matrix metalloproteinase-9 and -2 in patients with symptomatic coronary artery disease. *Intern Med J.* 2005;35:331-5.
276. Zhang C, Reiter C, Eiserich JP et al. L-arginine chlorination products inhibit endothelial nitric oxide production. *J Biol Chem.* 2001;276:27159 –27165.
277. Zhang R, Brennan ML, Fu X et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA* 2001;286:2136 –2142.
278. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML et al. Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and functional impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2004;114:529 –541.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Чакърва Н.** “Предиабет” – същност, значение и перспективи. Ендокринология, 2007; 12(1):50-58.
2. **Чакърва Н,** Танкова Ц, Лазарова М, Атанасова И, Асланова Н, Даковска Л. Характеристика на липидния профил при предиабет – нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. Ендокринология 2008;12(4):203-210.
3. **Чакърва Н,** Танкова Ц, Атанасова И, Асланова Н, Даковска Л. Окислителен стрес при предиабет – определяне на серумната миелопероксидаза. Ендокринология 2008;13(3):137-142.
4. Стойнев Н, **Чакърва Н,** Даковска Л, Танкова Ц. Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет. Ендокринология 2008; 13(2):92-98.
5. **Чакърва Н,** Танкова Ц, Кирилов Г, Даковска Л, Цакова А. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабет – определяне на серумните нива на матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9). Ендокринология 2010;15(2):99-107.
6. **Чакърва Н.** Предиабет и сърдечно-съдов риск. Наука Ендокринология 2010;1:4-8;
7. **Чакърва Н,** Танкова Ц, Георгиев Б. Сърдечно-съдов риск и възможности за превенция при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. Наука Ендокринология 2011;1(20):4-13.
8. Танкова Ц, **Чакърва Н,** Даковска Л, Атанасова И. Гликираният хемоглобин А1с като диагностично средство при захарен диабет и предиабет. Ендокринология 2011;16(2):78-89.

9. **Chakarova N**, Tankova T, Atanassova I, Dakovska L. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes – impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(1):56-60.
10. Tankova T, **Chakarova N**, Dakovska L, Kalinov K, Atanassova I. Assessment of the risk for metabolic syndrome in prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. *Journal of Diabetology* 2010;2:5.
11. Tankova T, **Chakarova N**, Dakovska L, Atanassova I. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. *Diab Res Clin Pract.* 2010;92(1):46-95.
12. Tankova T, **Chakarova N**, Dakovska L, Atanassova I. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. *Acta Diabetol.* 2011; in press.

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И НАУЧНИ КОНФЕРЕНЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Чакърова Н.**, Цв. Танкова, М. Лазарова, И. Атанасова, Н. Асланова, М. Карапеева. Честота на предиабет сред лица с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2. 8^{-ми} Национален Конгрес по Ендокринология, Пловдив 19-21 октомври 2006, Ендокринология, 2006, т.ІХ, 3, 43-44.
2. **Чакърова Н.**, Цв. Танкова, М. Лазарова, И. Атанасова, Н. Асланова, М. Карапеева. “Предиабет” и маркери на сърдечно-съдов риск. II^{-ри} Конгрес на Българска Диабетна Асоциация, Велико Търново 17-20 май 2007г.
3. Стойнев Н., **Н. Чакърова**, Цв. Танкова. Амбулаторното мониториране на артериалното налягане като метод за диагностициране на артериална хипертония при лица с предиабет и захарен диабет. 12^{-ти} Национален Симпозиум по Ендокринология, 12-14 юни, 2008, Пловдив. Ендокринология, 2008, т.ХІІІ, suppl 1, стр.111.
4. **Чакърова Н.** Сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния. IV Научна конференция „От науката до леглото на болния – принципи на поведение при социално-значими заболявания в ежедневната практика”, 30 октомври – 1 ноември 2009, НДК, София.
5. **Чакърова Н.**, Цв. Танкова, И. Атанасова, Л. Даковска, Г. Кирилов. Оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния – определяне на някои класически и нетрадиционни маркери. IX Национален Конгрес по Ендокринология, 15-17 Април 2010, Пловдив
6. Танкова Цв., **Н. Чакърова**, И. Атанасова, Л. Даковска. Скрининг за захарен диабет сред лица с повишен риск. IX Национален Конгрес по Ендокринология, 15-17 Април 2010, Пловдив.

7. **Чакърова Н.**, Цв. Танкова, Л. Даковска, И. Атанасова. Оценка на сърдечно-съдов риск при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. 9^{ти} Международен Конгрес по Затлъстяване, 21-23 май 2011, Албена, България.
8. Tankova T., **N. Chakarova**, M. Lazarova, I. Atanassova. Implementation of a type 2 diabetes screening and prevention programme. 19th World Diabetes Congress, 3-7.12.2006, Cape Town, South Africa, Diabetic Medicine, 2006, 23 (Supplement 4): 392.
9. **Chakarova N.**, T. Tankova, M. Lazarova, I. Atanassova, N. Aslanova, M. Karapeeva. "Prediabetes" and cardiovascular risk markers. 2nd International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome, 25-28 April 2007, Barcelona, Spain, Diabetes & Vascular Disease Research, 2007, 4 (Suppl.1): S104.
10. Tankova T., **N. Chakarova**, M. Lazarova, I. Atanassova. Prevalence of "prediabetes" in subjects at risk of developing type 2 diabetes. 2nd International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome, 25-28 April 2007, Barcelona, Spain, Diabetes & Vascular Disease Research, 2007, 4 (Suppl.1): S119.
11. Tankova T., **N.Chakarova**, M. Lazarova, I. Atanassova. Prevalence of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and newly-diagnosed diabetes in subjects at risk of developing type 2 diabetes. 43rd Annual Meeting of EASD, 17-21.09.2007, Amsterdam, The Netherlands, Diabetologia, 2007, 50 (Supplement 1): S163.
12. Tankova T, **N. Chakarova**, M.Lazarova, I.Atanassova, Prevalence of the metabolic syndrome in prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes, 16th European Congress on Obesity, 14-17.05.2008, Geneva, Switzerland, International Journal of Obesity, 2008, 32 (Supplement 1): S161.
13. Tankova T, **N. Chakarova**, M.Lazarova, I.Atanassova, L.Dakovska, FINDRISK – a useful tool for screening among subjects at risk of developing diabetes, 5th World Congress on the Prevention of Diabetes 1-4.06.2008, Helsinki, Finland.

14. **Chakarova N.**, T. Tankova, M. Lazarova, I. Atanasova, L. Dakovska, N. Aslanova. Prediabetes and cardiovascular risk markers. 3rd Central Diabetes Congress, 23rd International Danube Symposium on Diabetes mellitus, 2008, 19-21 June, Diabetes Stoffwechsel und Herz, p.06.
15. **Chakarova N.**, T. Tankova, M. Lazarova, I. Atanasova, L. Dakovska, N. Aslanova. Prevalence of the metabolic syndrome among subjects with prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. 3rd Central Diabetes Congress, 23rd International Danube Symposium on Diabetes mellitus, 2008, 19-21 June, Diabetes Stoffwechsel und Herz, p.06.
16. Stoynev N., **N. Chakarova**, T. Tankova. Anthropometric parameters and microalbuminuria in normotensive and hypertensive subjects with prediabetes. 3rd Central Diabetes Congress, 23rd International Danube Symposium on Diabetes mellitus, 2008, 19-21 June, Diabetes Stoffwechsel und Herz, p.45.
17. Tankova T., **N. Chakarova**, M. Lazarova, I. Atanasova, L. Dakovska. Screening for prediabetes and undetected diabetes among subjects at risk of developing type 2 diabetes using FINDRISK. 3rd Central Diabetes Congress, 23rd International Danube Symposium on Diabetes mellitus, 2008, 19-21 June, Diabetes Stoffwechsel und Herz, p.54.
18. **Chakarova N.**, T. Tankova, I. Atanassova, N. Aslanova. Serum myeloperoxidase as a marker of oxidative stress in different categories of glucose tolerance. 3rd International Congress on Prediabetes and the metabolic syndrome. Nice, France, April 1-4, 2009. Journal of Diabetes, 2009. 1, Supp.1, p.A265.
19. Tankova T., **N. Chakarova**. M. Lazarova, I. Atanassova, L. Dakovska. Glucose tolerance in subjects at risk of developing type 2 diabetes. 3rd International Congress on Prediabetes and the metabolic syndrome. Nice, France, April 1-4, 2009. Journal of Diabetes, 2009. 1, Supp.1, p.A137.

20. **Chakarova N.**, T. Tankova, L. Dakovska, I. Atanassova. Assessment of visceral obesity in different categories of glucose tolerance. 6th World Congress on Prevention of Diabetes and its complications. Dresden, Germany 8-11 April.
21. Tankova T., **N. Chakarova**, L. Dakovska, I. Atanassova. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and undetected diabetes. 6th World Congress on Prevention of Diabetes and its complications. Dresden, Germany 8-11 April.
22. **Chakarova N.**, T. Tankova, G. Kirilov, A. Tsakova. Assessment of matrix metalloproteinase-9 as a non-traditional cardiovascular risk marker in prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 46th EASD Annual Meeting. Stockholm, Sweden 20-24 September 2010. *Diabetologia*, 2010. vol.53, Supp. 1, p.S490.
23. Tankova T., **N. Chakarova**, L. Dakovska, I. Atanassova. Assessment of glycated haemoglobin A_{1c} as a potential diagnostic tool in prediabetes and diabetes. 46th EASD Annual Meeting. Stockholm, Sweden 20-24 September 2010. *Diabetologia*, 2010. vol.53, Supp. 1, p.S157.
24. **Chakarova N.**, T. Tankova, L. Dakovska, I. Atanassova. Cardiovascular risk assessment in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. 4th International Congress on Prediabetes and the metabolic Syndrome. Madrid, Spain, April 6-9 2011.
25. Tankova T., **N. Chakarova**, L. Dakovska, A. Atanassova. Assessment of HbA_{1c} in prediabetes – impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. 4th International Congress on Prediabetes and the metabolic Syndrome. Madrid, Spain, April 6-9 2011.
26. Tankova T., **N. Chakarova**, G. Kirilov, L. Dakovska, A. Atanassova. Evaluation of insulin secretion and insulin sensitivity in different prediabetic states. 20th EGIR Annual Meeting. Geneva, Switzerland, 4-6 May.

НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. “Оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния. Предиктивна стойност на различни фактори (демографски, антропометрични, клинични и лабораторни) за прогресиране на предиабет в захарен диабет.” Проект с договор № ВУ-Л-308/2007г към МОМН, Фонд Научни Изследвания; участник в научния колектив.
2. “24-часово холтер мониториране на артериалното налягане при пациенти с “предиабет”. Проект с договор № 36/2007 г. към МУ – София; участник в научния колектив.
3. “Окислителен стрес при предиабетни състояния – определяне на серумните нива на миелопероксидаза.” Проект с договор № 9-Д/2007 г. към МУ – София; водещ изследовател на проекта.
4. “Определяне на серумните нива на матриксна металопротеиназа 9 (ММР-9) като маркер за субклинична атеросклероза при лица с предиабет”. Проект с договор № 12-Д/2008 г. към МУ – София; водещ изследовател на проекта.