МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР

ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ

д-р Невена Янкова Чакърова

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”

научен ръководтел: Доц. д-р Цветалина Танкова, дм

научно жури:

Проф. Д-р Драгомир Коев, дмн - рецензия

Доц. Д-р Владимир Христов, дм – рецензия

Доц. Д-р Мария Орбецова, дм – становище

Доц. Д-р Цветалина Танкова, дм – становище

Доц.Д-р Михаил Боянов, дм - становище

София, 2011

Дисертационният труд съдържа 154 стандартни машинописни страници и е онагледен с 14 таблици и 42 фигури. Библиографската справка съдържа 278 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно-научния съвет към Клиничния център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет-София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 22.11.2011г. от 12.00 часа в учебната зала на Клиничния ценър по ендокринология и геронтология в сградата на СБАЛАГ «Майчин Дом», етаж 11.

Материалите по защита на дисертационният труд са публикувани в интернет страницата на Медицински Университет - София

СЪДЪРЖАНИЕ:

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

HbA_{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 заболеваемостта 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 неоднозначни, 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.

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 (HOMA-IR)
- честота на метаболитен синдром

2. Да се изследват някои нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния - НГГ и НГТ:
   - миелопероксидаза (MPO)
   - матриксна металопротеиназа 9 (MMP-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±6.1кг/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 (≥ 4кг)

Лицата, участващи в изследването, са набирани 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/м^2**
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 металопротиеназа 9 и имунореактивен инсулин

група	брой	мъже	жени	възраст	ИТМ кг/м^2
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 часово 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 (> 150г дневно).

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 непосредствоно след вземането на пробата.
- *HbA_{1c}* - измерен е в цяла кръв. Общата хемоглобинова концентрация е определена колориметрично, а HbA_{1c} е измерен имунотурбидиметрично. 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 ММР-9 и ИРИ са осъществени в Радиоимунологична лаборатория на КЦЕГ.

- *матрисна металопротеиназа 9 (ММР-9)* - серумното ниво на ММР-9 е изследвано на 0 мин. от ОГТТ по имуноензимен метод (ELISA, CalBiochem) в замразен серум, съхраняван при температура - 60^{o}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^{o}C.

Измерването на МРО е осъществено в Имунологична лаборатория на КЦЕГ

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

6. Индиректно определени показатели

- *LDL-холестерол* – изчислен е по формулата на Friedewald:
  LDL-холестерол mmol/l = общ холестерол - HDL-холестерол - 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:
  HOMA-IR = плазмен инсулин на гладно [mU/l] x 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.

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 ± 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 Thamane'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 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$^{***\sim'}$	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$^{*\wedge}$	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$^{\wedge}$	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***

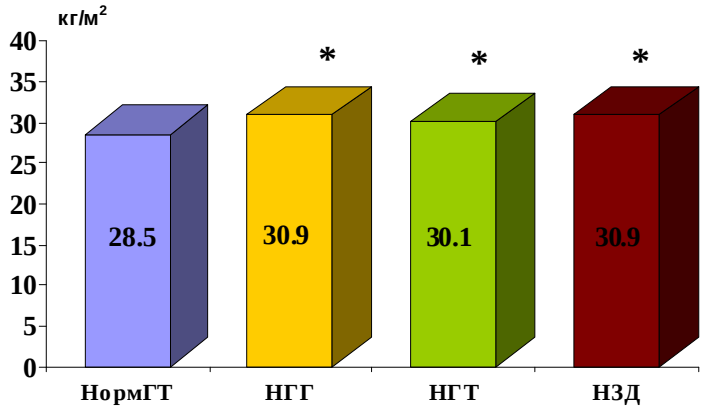
* p< 0.05 спрямо НормГТ ** p< 0.001 спрямо НормГТ *** p<0.0001 спрямо НормГТ

# 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.

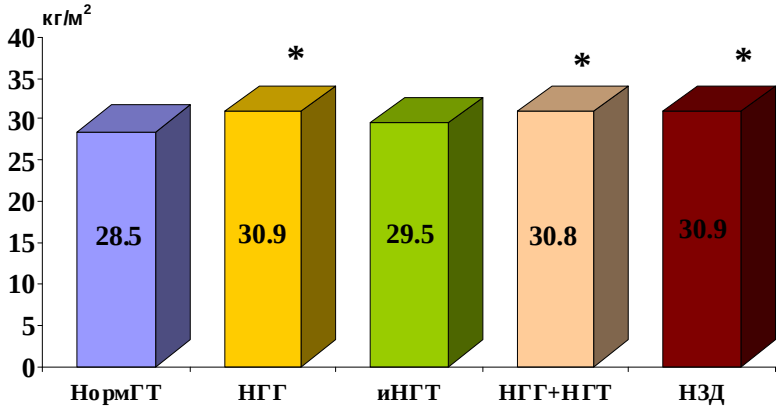
Фигура 1. Индекс на телесна маса (ИТМ) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** p<0.0001 спрямо 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)

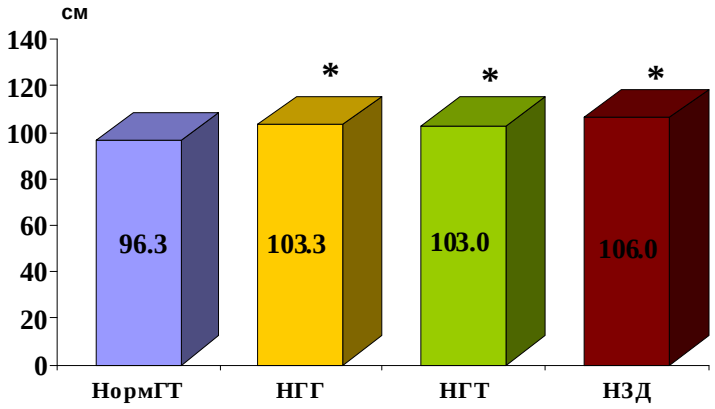


*** p<0.0001 спрямо НормГТ**

- ***Обиколка на талия***

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

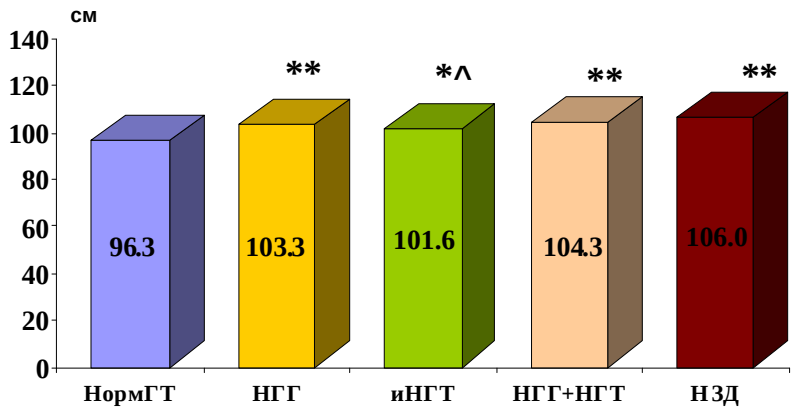
Фигура 3. Обиколка на талията в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

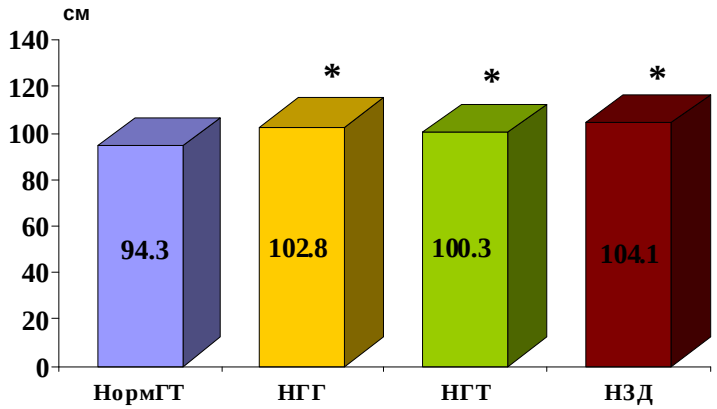
Фигура 4. Обиколка на талията в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

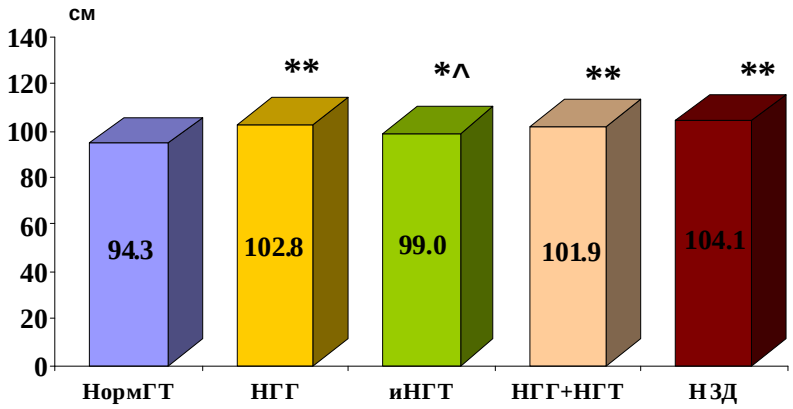
Фигура 5. Обиколка на талията при жени в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

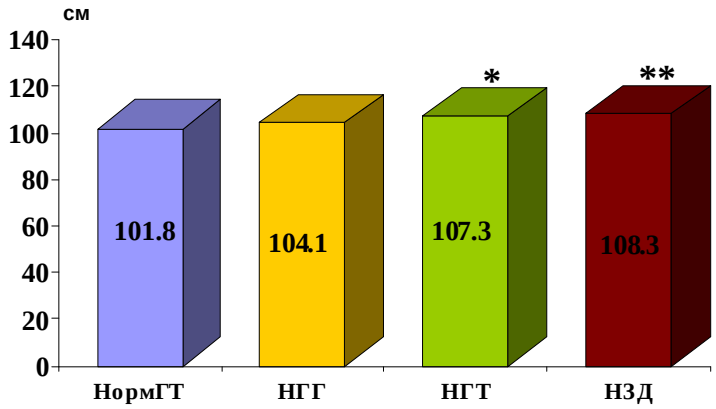
Фигура 6. Обиколка на талията при жени в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

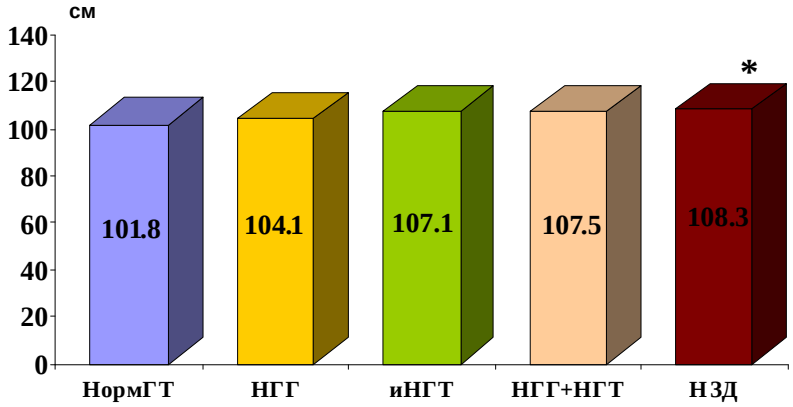
Фигура 7. Обиколка на талията при мъже в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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)

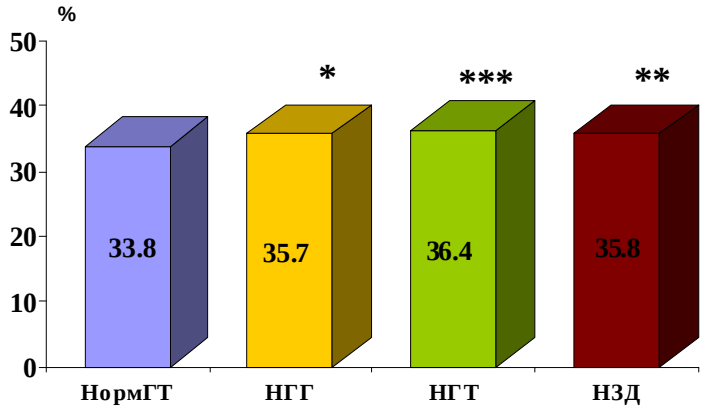


*** p<0.0001 спрямо НормГТ**

- ***Телесна мастна тъкан***

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

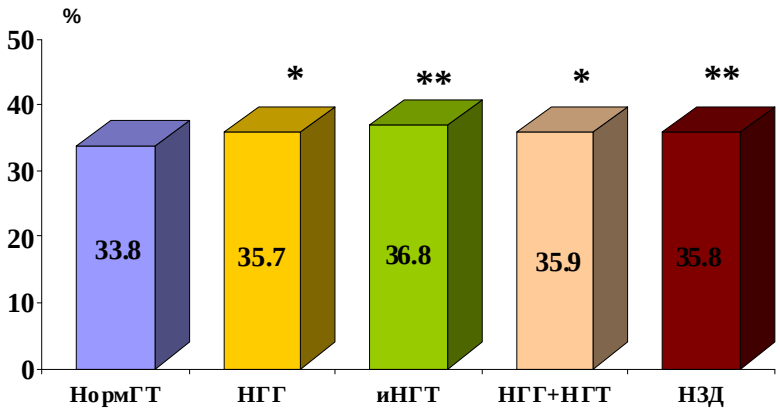
Фигура 9. Процент на телесна мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



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

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)

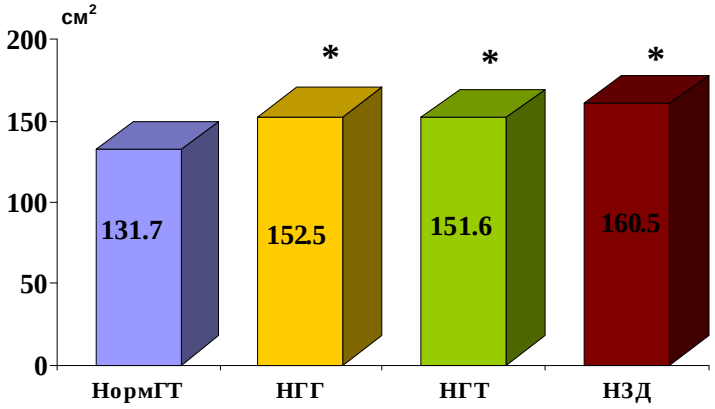


*** p<0.05 спрямо НормГТ; ** p<0.01 спрямо НормГТ**

- ***Висцерална мастна тъкан***

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

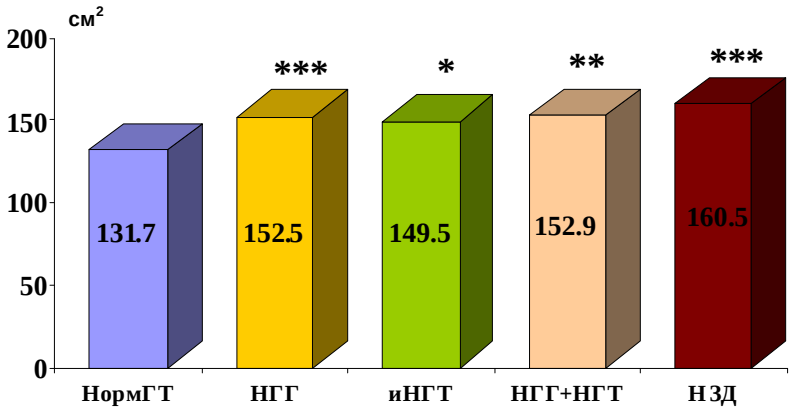
Фигура 11. Площ на висцералната мастна тъкан в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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)

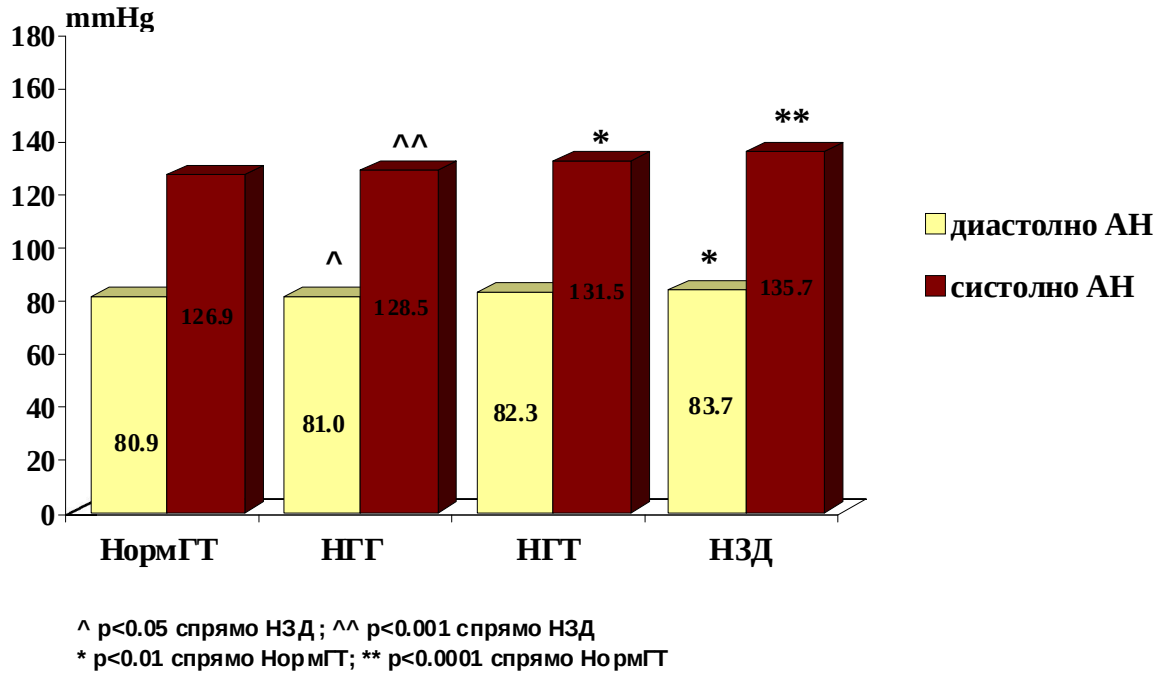


***p<0.05; ** p<0.01 спрямо НормГТ; *** p<0.0001 спрямо НормГТ**

2. Артериално налягане

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

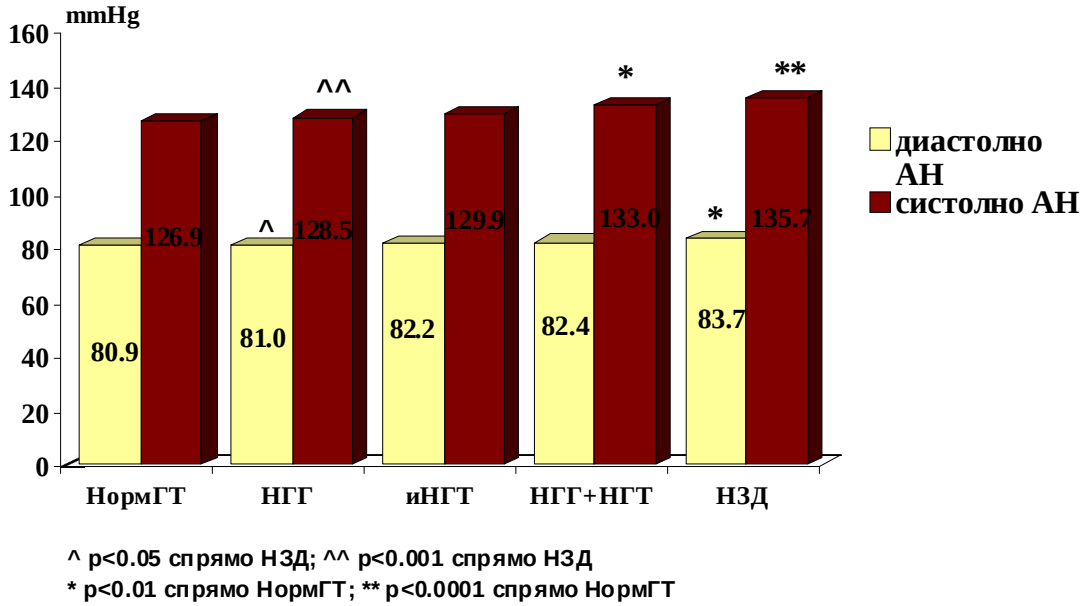
Фигура 13. Артериално налягане (АН) (систолно и диастолно) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



^ 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

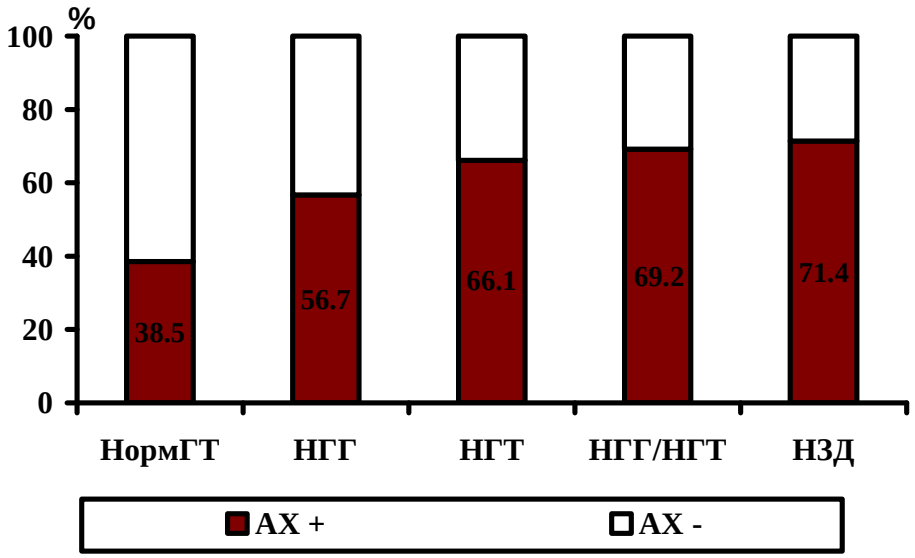
Фигура 14. Артериално налягане (АН) (систолно и диастолно) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



^ 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.

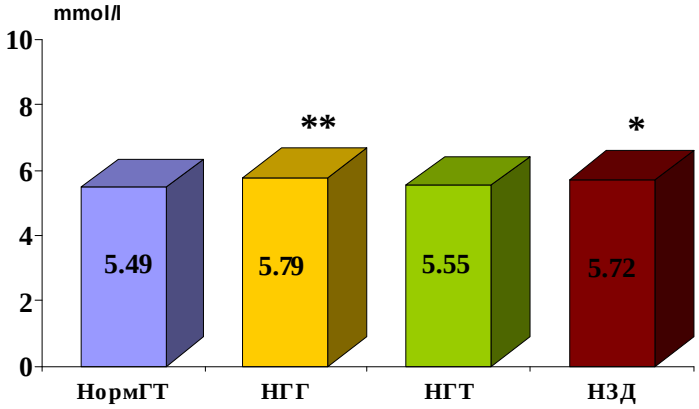
Фигура 15. Процент на лицата с установена артериална хипертония (АХ) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



3. Серумни липиди и липопротеини

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

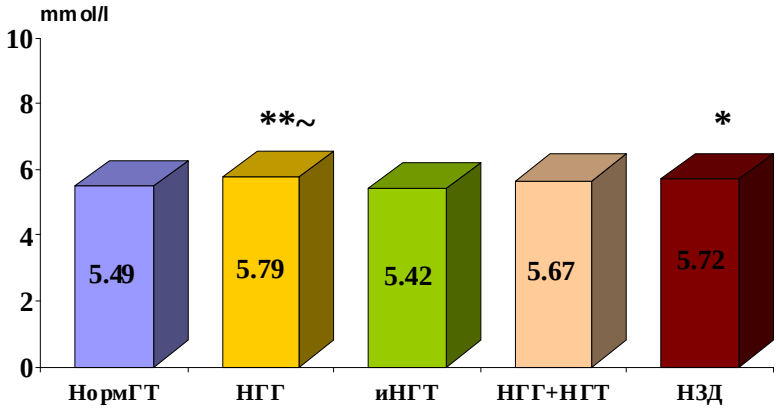
Фигура 16. Общ холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



* 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 НГТ+НГТ.

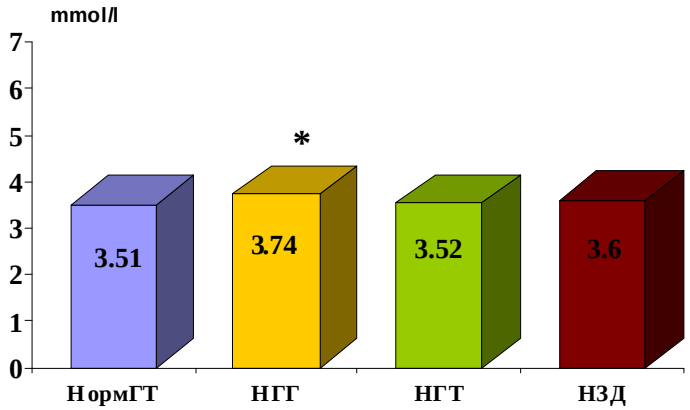
Фигура 17. Общ холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

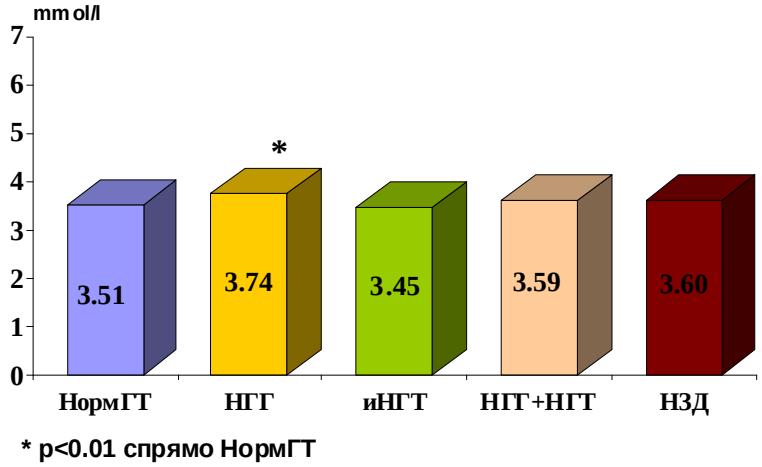
Фигура 18. LDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** p<0.01 спрямо НормГТ**

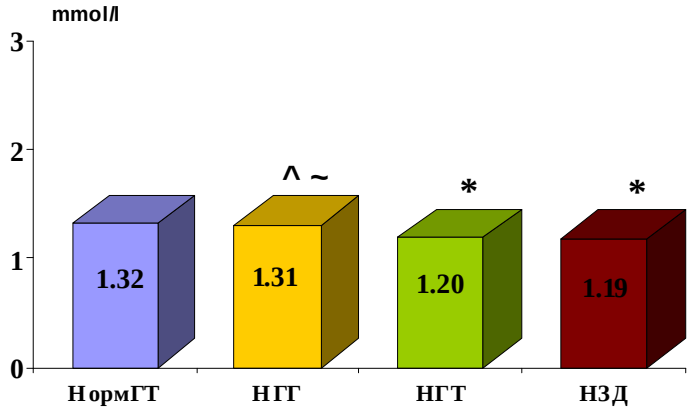
На Фигура 19 са представени средните нива на LDL-холестерол в групите с различен въглехидратен толеранс при самостоятелно разглеждане на групата с комбиниран глюкозен интолеранс НГТ+НГТ.

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



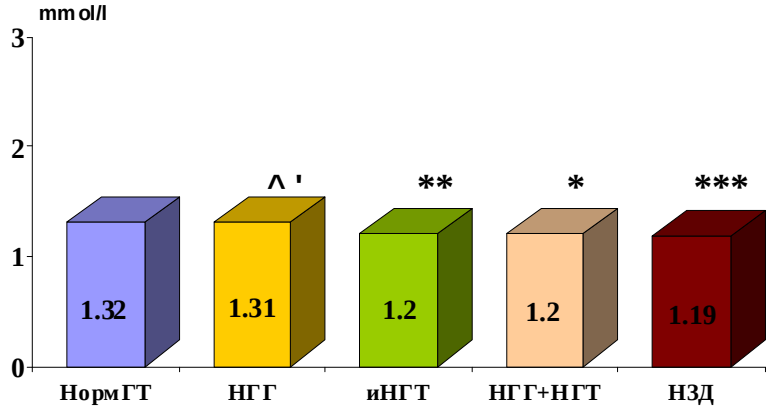
Средните нива HDL-холестерол в четирите групи с различен въглехидратен толеранс. са представени на Фигура 20.

Фигура 20. HDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (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 НГТ+НГТ.

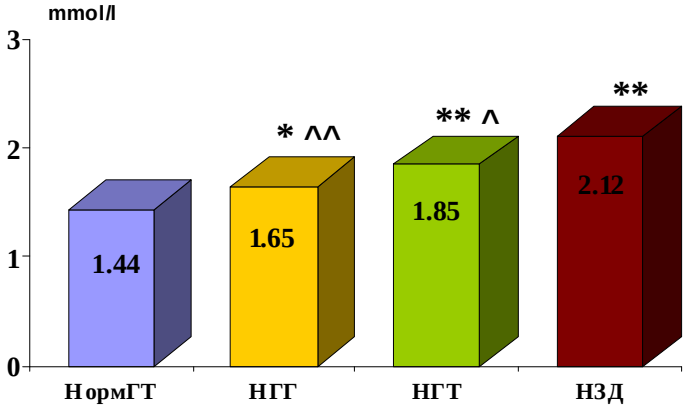
Фигура 21. HDL-холестерол в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

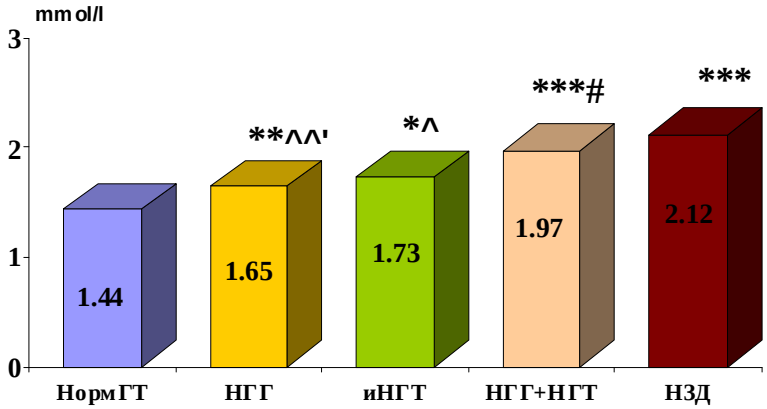
Фигура 22. Триглицериди в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

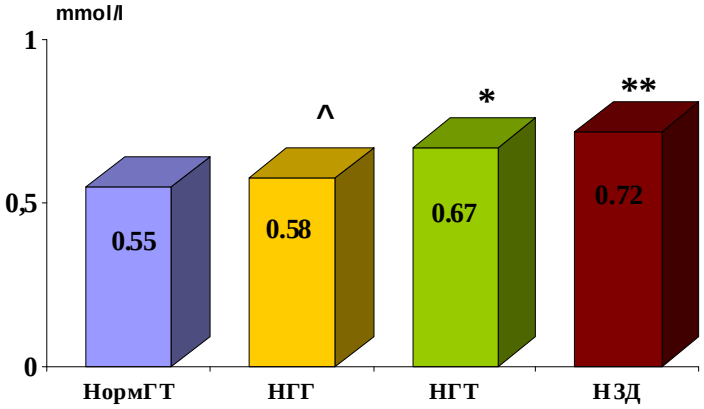
Фигура 23. Триглицериди в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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.

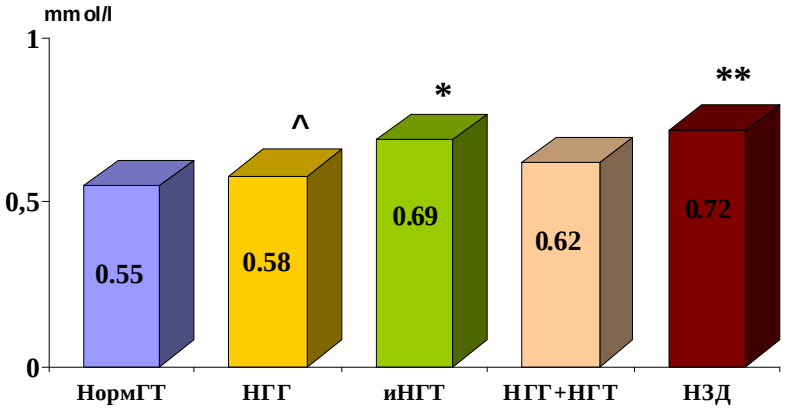
Фигура 24. Свободни мастни киселини (СМК) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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 (НГГ), изолиран нарушен глюкозен толеранс (иНГТ), комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)

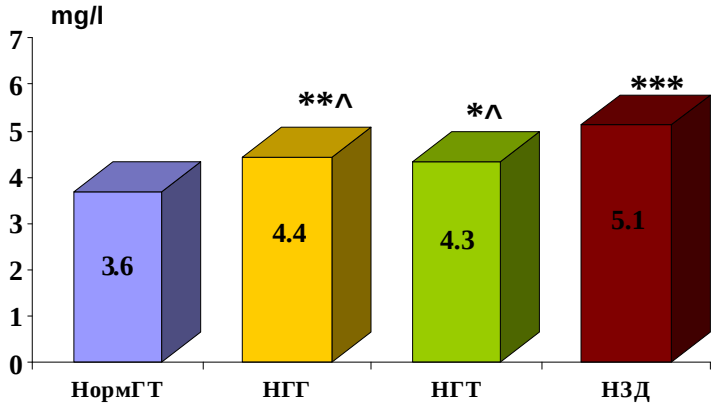


*** p<0.001 спрямо НормГТ; ** p<0.0001 спрямо НормГТ**
^ p<0.01 спрямо НЗД

4. Високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP)

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

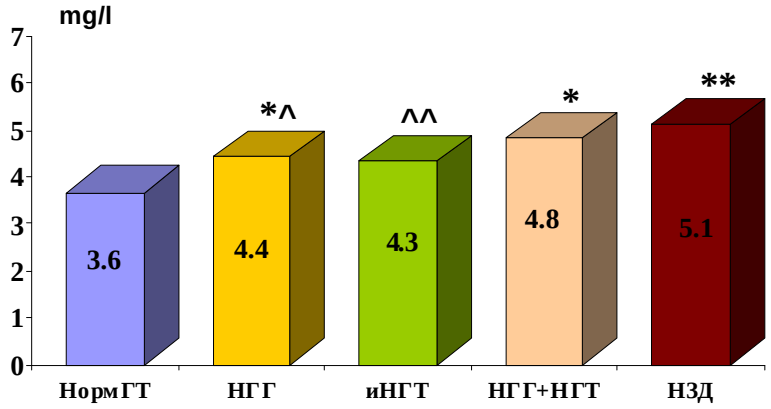
Фигура 26. hsCRP в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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)

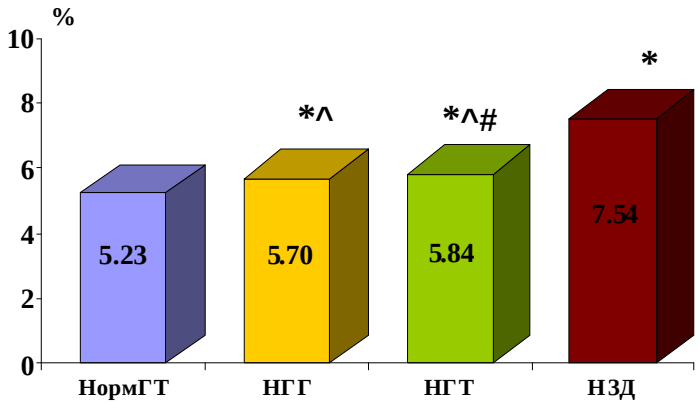


*** p=0.01 спрямо НормГТ; ** p<0.0001 спрямо НормГТ**
^p<0.05 спрямо НЗД; ^^p<0.01 спрямоНЗД

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.

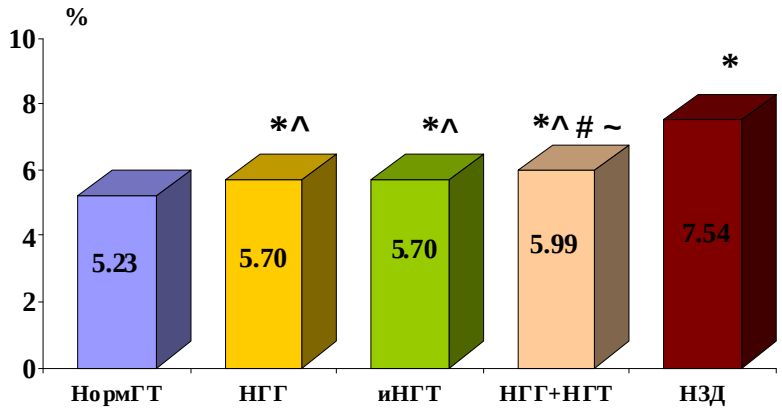
Фигура 28. Гликиран хемоглобин (HbA_{1c}) в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** p<0.0001 спрямо НормГТ; ^ p<0.0001 спрямо НЗД**
 # p<0.01 спрямо НГГ

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)

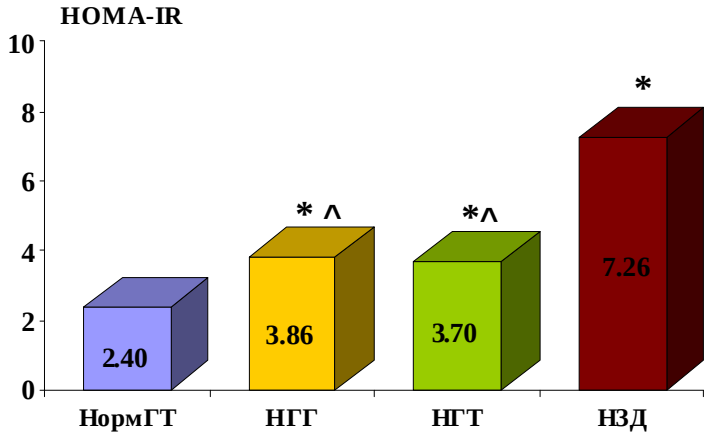


*** p<0.0001 спрямо НормГТ; ^p<0.0001 спрямо НЗД**
 # p<0.0001 спрямо НГГ; ~ p<0.0001 спрямо иНГТ

6. Инсулинова резистентност

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

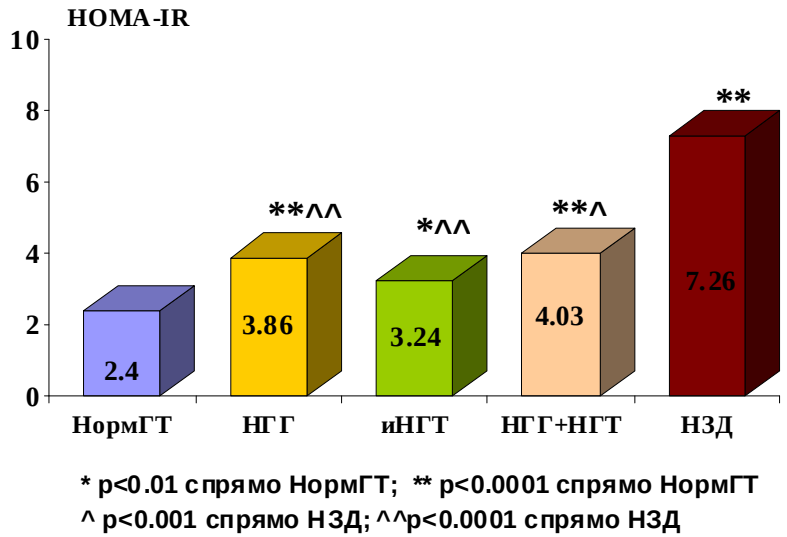
Фигура 30. Индекс на инсулинова резистентност HOMA-IR в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



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

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

Фигура 31. Индекс на инсулинова резистентност HOMA-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.

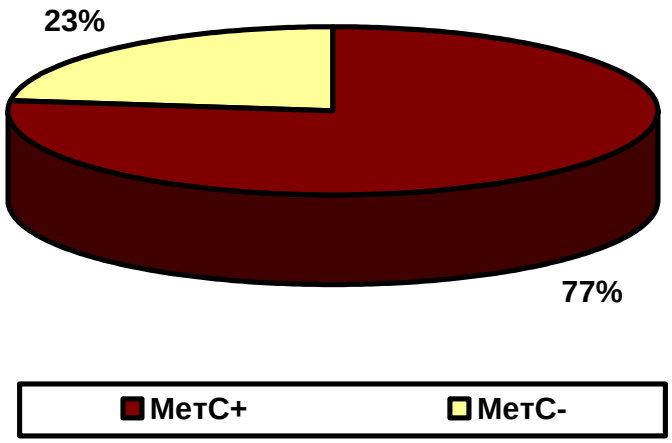
Таблица 11. Средни стойности и стандартни отклонения на артериално налягане (систолно и диастолно), показатели на липидния профил (общ холестерол, LDL – холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, свободни мастни киселини - СМК), hsCRP, HbA1c, имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ), кръвна захар на гладно (КЗ) и индекс за инсулинова резистентност HOMA-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**
систолно 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**
диастолно 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 холестеол 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-холесетрол 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-холесетрол 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**
тригилицериди 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

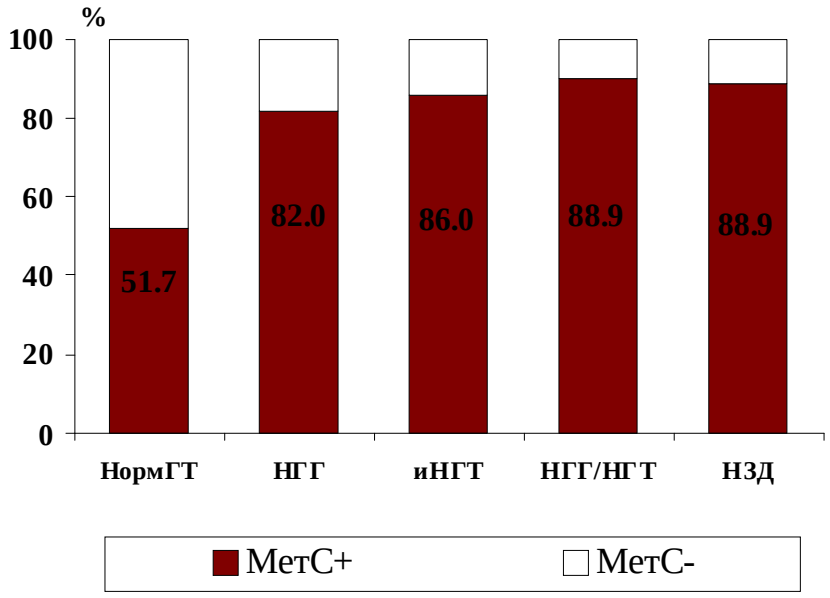
Честотата на метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на IDF от 2005г, в цялата изследвана група от лица с повишен риск за развитие на захарен диабет е представена на Фигура 32.

Фигура 32. Процент на лица с метаболитен синдром (МетС) в изследваната група от лица с повишен риск от развитие на захарен диабет;
МетС + наличие на метаболитен синдром, МетС - 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 (МетС) 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);
МетС + наличие на метаболитен синдром, МетС - липса на метаболитен синдром.



II. Нетрадиционни маркери за сърдечно-съдов риск

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

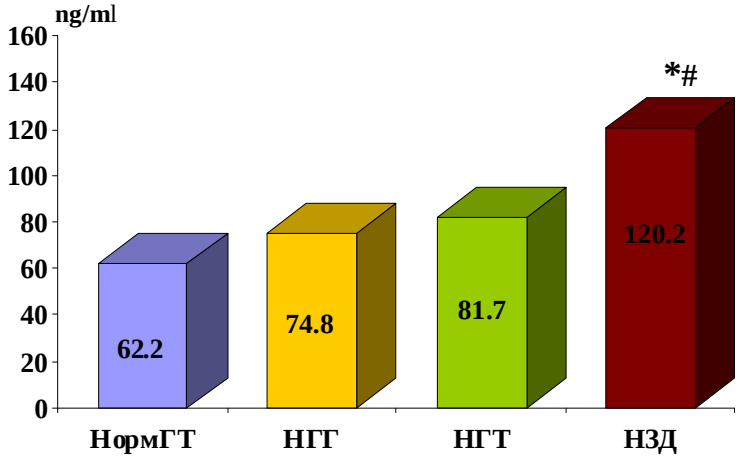
Таблица 12. Средни стойности и стандартни отконения на нетрадиционните маркери на сърдечно-съдов риск – миелопероксидаза (MPO) и матриксна металопротеиназа 9 (MMP 9) - в групите с различен въглехидратен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен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

показател	НормГТ	НГГ	НГТ	НЗД
MPO 0 мин. ng/ml	62.3± 38.0	74.8± 31.3	81.7± 76.14	120.2± 82.3
MPO 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 (MPO)

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

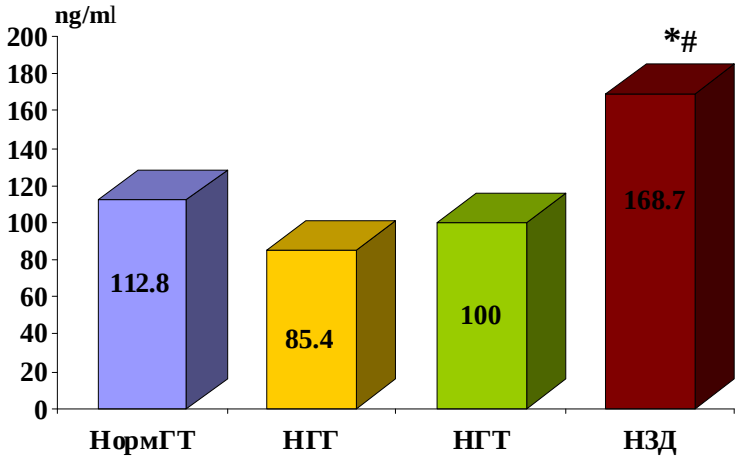
Фигура 34. Серумни нива на миелопероксидаза (MPO) на гладно в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толернс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



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

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

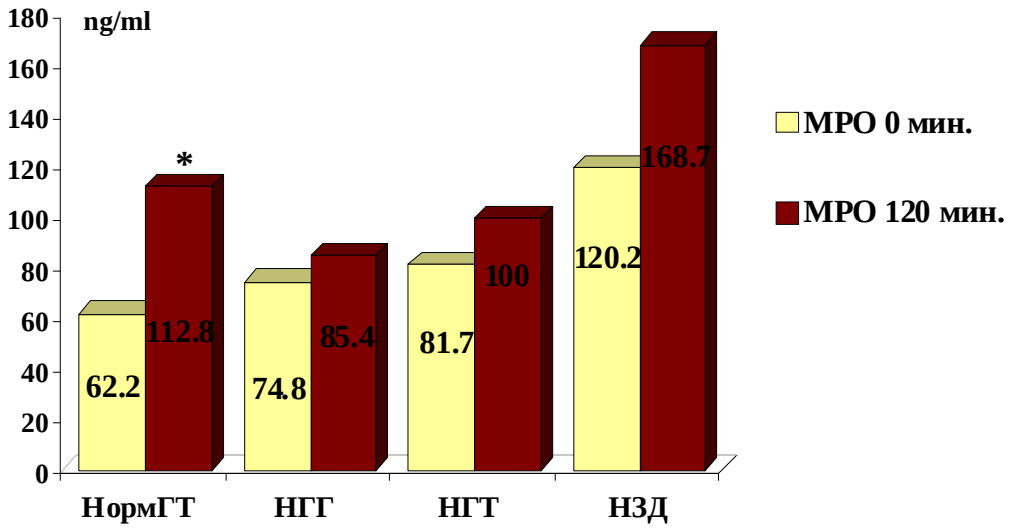
Фигура 35. Серумни нива на миелопероксидаза (MPO) на 120 мин. в хода на орален глюкозо-толерасен тест в групите с нормален глюкозен толеранс (НормГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет (НЗД)



*** 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)

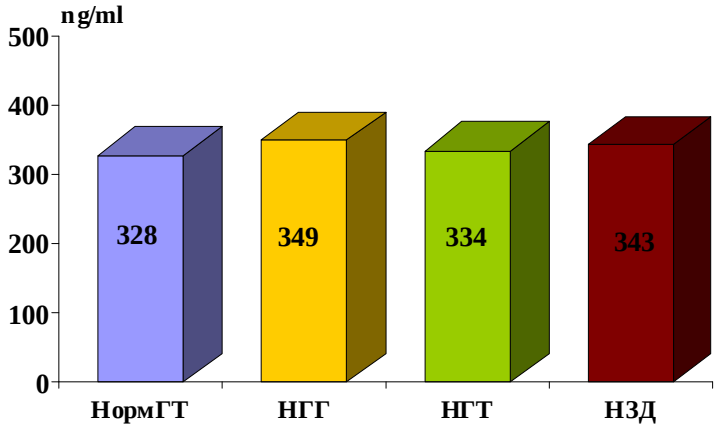


*** p<0.05 МРО 0 мин. спрямо МРО 120 мин.**

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 (MMP-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 MMP-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 (MMP-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
HbA1c	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.

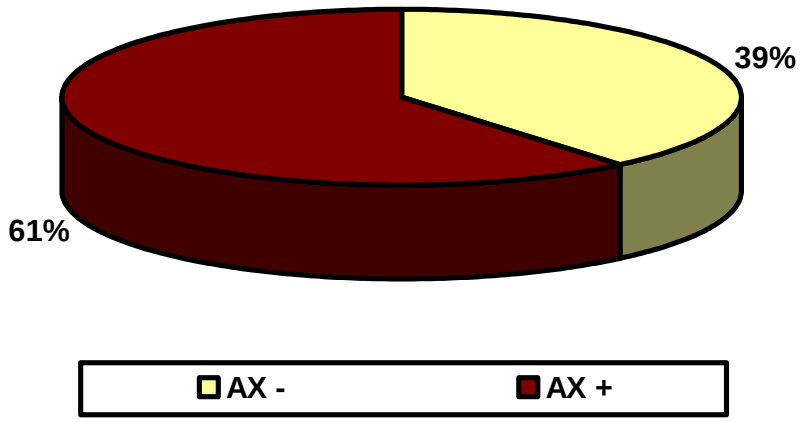
Таблица 14. Средни нива на матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9) в групи според индекс на телесна маса (ИТМ) – нормално тегло (ИТМ ≥18.5 и < 25кг/м^2), наднормено тегло (ИТМ ≥25 и < 30кг/м^2) и затлъстяване (ИТМ ≥30 кг/м^2)

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

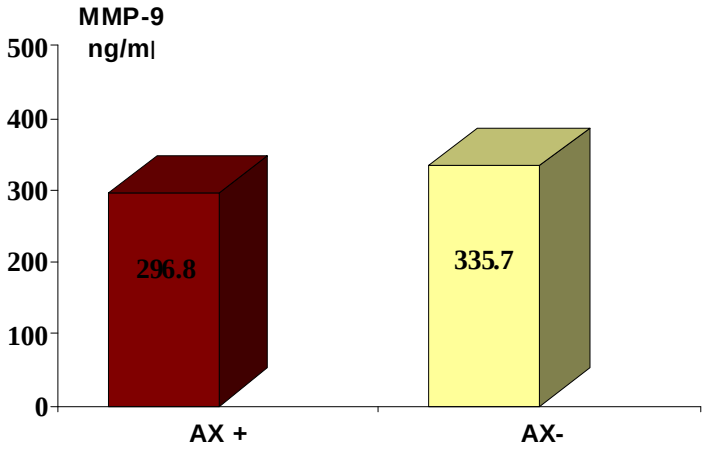
Фигура 38. Артериална хипертония (АХ) сред лицата, при които е изследвана серумна матриксна металопротеиназа 9 (MMP-9).
АХ + наличие на артериална хипертония; АХ - отсъствие на артериална хипертония;



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;

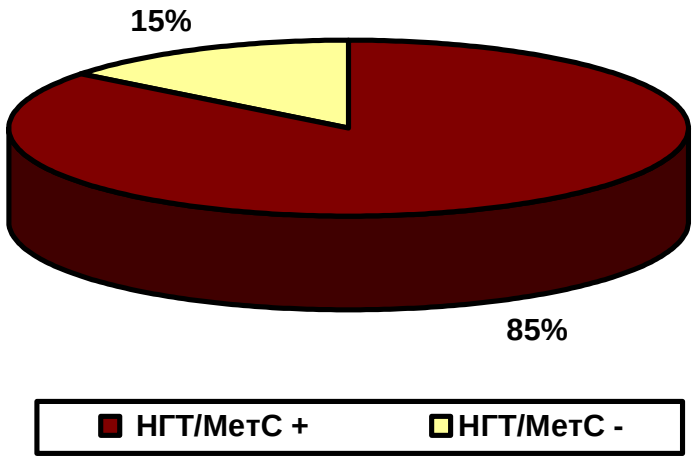
АХ+ наличие на артериална хипертония; АХ - отсъствие на артериална хипертония



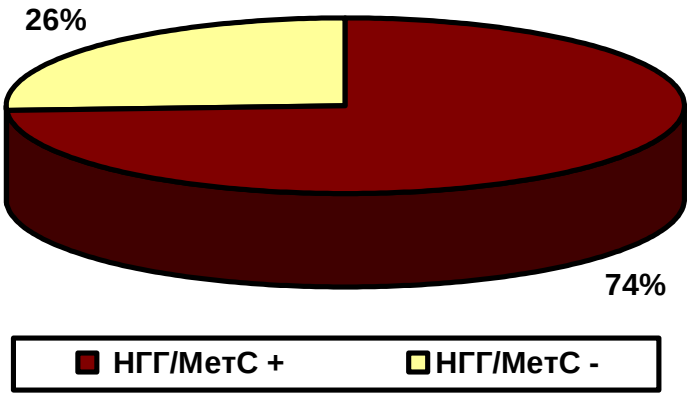
На Фигура 40 и Фигура 41 е представено наличието на метаболитен синдром в групите с НГТ и НГГ, при които е изследвана MMP-9

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

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

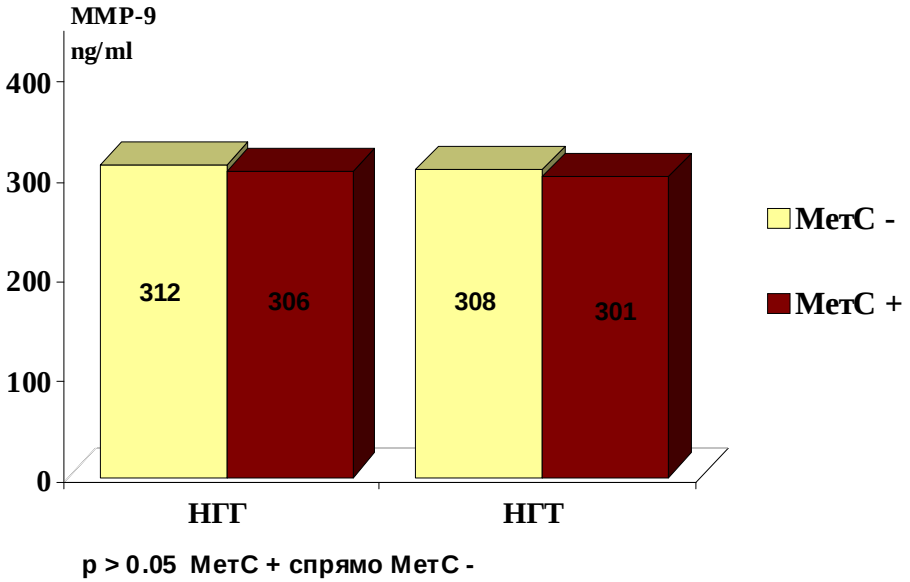


Фигура 41. Разпределение на лицата в групата с наршена гликемия на гладно (НГГ) според наличието на метаболитен синдром (МетС)
МетС + наличие на метаболитен синдром; МетС – отсъствие на метаболитен синдром



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 (МетС + наличие на метаболитен синдром; МетС – отсъствие на метаболитен синдром)



ОБСЪЖДАНЕ

Състоянията на предиабет – НГГ и НГТ – са категории на повишен риск от развитие на захарен диабет, а както все повече се обръща внимание и на повишен сърдечно-съдов риск. Основните неизяснени въпроси, които поставят предиабетните състояния, са свързани именно с аспекта на сърдечно-съдовия риск. В настоящата работа е направена оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състояния в контекста на целия спектър на въглехидратния толеранс – от нормогликемия до захарен диабет, като е изследвана констелация от фактори и маркери на сърдечно-съдов риск – класически и нетрадиционни.

Изследването на различни антропометрични показатели за затлъстяване - ИТМ, обиколка на талия, общотелесна и висцерална мастна тъкан - при състояния на предиабет, показва, че и четирите показателя са значимо по-високи при предиабет в сравнение с НормГТ и не се различават сигнификантно от тези показатели при НЗД. Това дава основания да се приеме, 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 е сходен с този при НЗД. Установяват се известни полови различия, като при мъже с НГГ измерването на висцералната мастна тъкан превъзхожда останалите антропометричини показатели в 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 при разделяне на групата с НГТ на подгрупи с иНГТ и комбинация от НГГ+НГТ, дават основание да се допусне, че сърдечно-съдовият риск, оценен на базата на антропометрични показатели за затлъстяване, в групата с НГТ до голяма степен се обуславя от субкатегорията с комбинация от НГГ+НГТ.

Анализът на друг основен сърдечно-съдов рисков фактор – артериалното налягане – при състояния на предиабет, показва наличие на значими различия по отношение на систолното налягане, което се приема за по-мощен сърдечно-съдов рисков фактор. Получените резултати показват сигнификнтно по-високо систолно налягане в групите с НГТ и НГТ+НГТ в сравнение с НормГТ като едновременно с това очертават и ясно

разграничаване между групата с НГГ от една страна и групите с НГТ и НГГ+НГТ от друга. 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, докато при НГГ не се различава значимо от риска при НормГТ. Анализът на артериалното нялягане при обособяване на групата с НГГ+НГТ като самостоятелна показва, че до голяма степен сърдечно-съдовият риск, свързан с артериалното налягане, в групата с НГТ се обуславя от субкатегорията с комбинация от НГГ+НГТ.

Получените резултати от анализа 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. 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, при която промените са най-неблагоприятни като на практика липидният профил при това предиабетно състояние е аналогичен на този при НЗД.

Изследването на CRP – друг класически маркер за сърдечно-съдов риск, при състояния на предиабет също отразява значимо повишен сърдечно-съдов риск при НГГ и НГТ в сравнение с НормГТ. В контекста на получените резултати по отношение на другите изследвани фактори и маркери на сърдечно-съдов риск, липсата на значима разлика в нивата на 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. Подобно на резултатите, получени по отношение на ИТМ и систолнато артериално налягане, резултатите и от изследането на hsCRP при обособяване на групата с НГГ+НГТ като самостоятелна 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 от 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.

Изследването на HbA1c като част от комплексната оценка на сърдечно-съдов риск при предиабетни състоятия, показва значимо по-високи стойности на показателя, респективно по-висок сърдечно-съдов риск при НГГ и НГТ в сравнение с НормГТ, както и наличие на значима разлика между двете предиабетни категории. Наблюдава се 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. Средните нива на HbA1c във всички групи с предиабетно състояние попадат в диапазона от стойности 5.7-6.4%, който според стандартите на ADA представлява категория с повишен риск от развитие на ЗД и ССЗ. Тези резултати 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 посочения диапазон индикират наличие на повишен риск, както за бъдещо развитие на захарен диабет, така и на ССЗ.

Изследването на инсулиновата резистентност, като съществен елемент от оценката на сърдечно-съдовия риск при предиабетни състояния, също показва значимо по-високо ниво на инсулинова резистентност, респективно по-висок сърдечно-съдов риск, при състояния на предиабет в сравнение с НормГТ. В контекста на получените резултати от изследването на сърдечно-съдови рискови фактори и маркери при предиабет, липсата на значима разлика в инсулиновата резистнентност, оценена посредством индекса HOMA-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.

Изследването на констелация от сърдечно-съдови рискови фактори при предиабетни състояния естествено поражда въпроса за тяхното съчетание в рамките на метаболитен синдром като определянето на наличието на синдрома допълва комплексната оценка на сърдечно-съдовия риск при предиабетни състояния. Установи се висок процент на лица със съчетание на предиабетно състояние и метаболитен синдром, което подкрепя тезата за повишен сърдечно-съдов риск при тези състояния. Очерта се тенденция за нарастване на случаите на МетС при прехода през предиабетните категории, както следва НГГ-НГТ-НГГ+НГТ, като най-висок процент на съчетание на предиабет и МетС се наблюдава в групата с комбиниран глюкозен интолеранс.

Изследването на нетрадиционни маркери на сърдечно-съдов риск – миелопероксидаза и матриксна металопротеиназа 9, показва ниска информативна стойност на посочените показатели в оценката на сърдечно-съдовия риск при състояния на предиабет. Вероятно при предиабетните състояния, при които атеросклеротичният процес в повечето случаи вероятно все още е субклиничен, изследването на МРО и ММР-9 няма значима информативна стойност за оценка на сърдечно-съдов риск, както в по-напредналите стадий от развитие на атеросклеротичната плака и особено при нестабилните плаки.
Изследването на МРО на 0 мин. и 120мин. от ОГТТ индиректно показва различие в нивото на окислителен стрес, респективно на сърдечно-съдов риск, при двете категории на предиабет и може да се разгледа като косвен аргумент в полза на по-висок окислителен стрес и сърдечно-съдов риск при НГТ в сравнение с НГГ.
Изследването на серумната ММР-9 при състояния на предиабет не отразява повишен сърдечно-съдов риск. При предиабет, както и при новооткрит захарен диабет, серумната ММР-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 ММР-9 вероятно е свързана по-скоро с промените от възпалителен, а не от метаболитен тип.

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 HOMA-IR, е значимо по-висок в сравнение с НормГТ, като липсата на значима разлика в индекса HOMA-IR между двете предиабетни състояния, показава, 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 MMP-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 HbA1c 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.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. **Чакърова Н.** "Предиабет" – същност, значение и перспективи. Ендокринология, 2007; 12(1):50-58.
2. **Чакърова 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. **Чакърова 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, **Чакърова Н**, Даковска Л, Танкова Ц. Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет. Ендокринология 2008; 13(2):92-98.
5. **Чакърова 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. **Чакърова Н.** Предиабет и сърдечно-съдов риск. Наука Ендокринология 2010;1:4-8;
7. **Чакърова 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, **Чакърова 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.IX, 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. 12ти Национален Симпозиум по Ендокринология, 12-14 юни, 2008, Пловдив. Ендокринология, 2008, т.XIII, 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 ежедневнната 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. 9ти 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. Atanasova, 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. Atanasova. 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 Sympozium 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 Sympozium on Diabetes mellitus, 2008, 19-21 June, Diabetes Stoffwechsel und Herz, p.06.

16. Stoynev N., **N. Chakarova,** T. Tankova. Antropometric parameters and microalbuminuria in normotensive and hypertensive subjects with prediabetes. 3rd Central Diabetes Congress, 23rd International Danube Sympozium 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 Sympozium 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 Prediabeytes 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, Sweeden 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, Sweeden 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 HbA1C 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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Изказвам искрена благодарност към научния си ръководител Доц. Д-р Цветалина Танкова, дм.

Настоящата работа е осъществена с помощта и подкрепата на работещите в УСБАЛЕ «Акад. Иван Пенчев» лекари, медицински сестри, лаборанти, биолози и химици.

Изказвам искрена благодарност към:

- *екипа на на Клиника по Диабетология, с чието активно участие и подкрепа бе извършена практическата дейност по настоящато изследване.*
- *всички колеги от УСБАЛЕ, ДКЦ към УСБАЛЕ, общопрактикуващите лекари и ендокринолози, насочвали пациенти за участие в настоящото изследване.*
- *всички пациенти, участвали в настоящото изследване.*
- *лабораторния блок на УСБАЛЕ с ръководители Доц. Д-р Илияна Атанасова и Доц. Д-р Георги Кирилов, както и към всички членове на отделните лабораторни звена – Клинична, Имунологична и Радио-Имунологична Лаборатория, които изработиха изследваните в настоящата работа показатели.*
- *Проф. Красимир Калинов за ценната помощ и съвети в статистическата обработка на данните.*