МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ
НА ОБМЯНАТА, УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ – СОФИЯ

Д-р Александра Николаева Маркова

РОЛЯ НА БИОХИМИЧНИТЕ МАРКЕРИ И КАЛКУЛАТОРИ ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор по медицина“

по научна специалност: „Ендокринология“

Научен ръководител: Проф. д-р Михаил Ангелов Боянов, дмн

София
2021

Дисертационният труд е с обем 198 страници и е онагледен с 61 таблици и 15 фигури. Библиографската справка съдържа 494 литературни източника. Във връзка с дисертационния труд са публикувани 4 научни статии, от които 2 с импакт-фактор. Докторантът има 2 участия в научен проект „Млад изследовател“. Получените резултати са представени чрез 5 участия в научни форуми.

Дисертационният труд е разгледан и насочен за публична защита от разширен катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести при Медицински факултет на Медицински университет – София, състоял се на 12.01.2021 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 03.06.2021 г. от 14 часа в аудитория „проф. Константин Чилов“, ул. „Св. Георги Софийски“ 1, пред научно жури в състав:

***Председател*: Проф. д-р Здравко Асенов Каменов** дмн, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Александровска" – София; Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ – София, вътрешен член

Членове:

Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Георги" – Пловдив; Катедра по ендокринология, МФ, Медицински университет – Пловдив, външен член;

Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински институт – МВР, София, външен член;

Доц. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, дм, Отделение по инвазивна кардиология, Клиника по кардиология, УМБАЛ „Александровска" – София; Катедра вътрешни болести, МФ, МУ – София, вътрешен член;

Проф. д-р Иван Томов Груев, дм, Клиника по кардиология, Национална многопрофилна транспортна болница „Цар Борис III", София, външен член.

Резервни членове:

Доц. Николай Маргаритов Рунев, дм, Отделение по кардиология, Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, УМБАЛ „Александровска" София; КПВБ, МФ, МУ – София, вътрешен член;

Доц. д-р Катя Николова Тодорова, дм, Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Г. Странски", Плевен; Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология", Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен, външен член.

Материалите по защитата са публикувани и са на разположение на интернет страницата на Медицински университет – София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение 5
Цел и задачи..... 7
Материал и методи 9
Част I Срезово проучване 10
Част II Проспективно проучване..... 15
Резултати..... 16
Част I Срезово проучване 16
Част II Проследяващо рамо..... 37
Обсъждане 47
Заключение 58
Изводи 60
Приноси..... 62
Публикации 63

Често използвани съкращения

ЗД2 – захарен диабет тип 2
ИБС – исхемична болест на сърцето
ЛК – лява камера на сърцето
ЛКДД – левокамерна диастолна дисфункция
СН – сърдечна недостатъчност
ФИ – фракция на изтласкване
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
ACR – съотношение албумин/креатинин
ADMA – асиметричен диметиларгинин
ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AUC – Area under receiver operating characteristic (ROC) curve (площ под ROC кривата)
BMI – индекс на телесна маса
CARI – резистивен индекс на каротидните артерии
CI – доверителен интервал
ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay (ензимносвързан имуносорбентен анализ)
ESC – European Society of Cardiology (Европейско дружество по кардиология)
ET-1 – ендотелин-1
FRS – Framingham Risk Score
HbA1c – гликиран хемоглобин
HR – коефициент на риска
cIMT – интима-медия индекс на каротидните артерии
LVMI – мускулен индекс на лявата камера
NT-proBNP – N-терминален промозъчен натриуретичен пептид
P – статистическа значимост при $p < 0,05$
PlGF – плацентарен растежен фактор
RRI – резистивен индекс на бъбречните артерии
SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation
SD – стандартно отклонение
TDI – Tissue Doppler Imaging (тъканен доплер)
UKPDS – United Kingdom Prospective Diabetes Study
n – брой пациенти
$\overline{X}$ – средна стойност

ВЪВЕДЕНИЕ

Захарен диабет тип 2 (ЗД2) е една от основните заплахи за съвременното човечество, от една страна, поради силната си връзка със сърдечно-съдовите заболявания, а от друга – заради нарастващите разходи за лечението на неговите усложнения.

Исхемичната болест на сърцето и инсултът стоят на първо място в световната статистика на смъртността, а ЗД2 е основен рисков фактор за тези инциденти. Той е едно от най-честите социалнозначими заболявания, което се разраства до размерите на пандемия.

За връзката на макросъдовите инциденти и диабета започва да се говори през 60-те години на 20-и век, но пионери в тази област са Kannel и McGee. Данните от проучването Framingham, които публикуват през 1979 г., показват, че пациентите със ЗД имат по-голяма честота на коронарни и мозъчносъдови инциденти и периферна артериална болест спрямо контролите със същата възраст и пол. Оттогава започва да се говори за ЗД като за рисков фактор за сърдечно-съдово заболяване.

Едва след 1990 г., след като излизат резултатите от основополагащите проучвания DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), се установява, че интензивният контрол на хипергликемията значително намалява честотата на микро- и макросъдовите усложнения на ЗД. Това е началото на ерата на глюкоцентричния подход в лечението на диабета.

Въпреки това пациентите със ЗД2 продължават да имат повисока заболяемост и смъртност от съдови инциденти. През 1998 г. се заражда концепцията за ЗД като еквивалент на сърдечно-съдово заболяване. Това показва, че връзката на ЗД2 с макросъдовите усложнения е много по-сложна и излиза отвъд границите на гликемичния контрол. И така през 2008 г. с проучването STENO-2 се установява, че освен лечението на хипергликемията, значение за намаляване на смъртността при пациентите със ЗД2 има и терапията на придружаващите сърдечно-съдови рискови фактори, като дислипидемията и хипертонията. От тогава до сега се възприема именно мултифакторното лечение на ЗД.

С напредването на медицинската наука и навлизането на нови методи в лечението на ЗД2 рисковият профил на тези пациенти се е променил значително. Отчита се съществен спад в заболяемостта и смъртността от макросъдови усложнения в тази популация. И все пак рискът от сърдечно-съдови заболявания при диабетиците остава по-висок от този на общата популация, като приблизително половината от смъртните случаи при ЗД2 се дължат на съдови инциденти. Ето защо непрекъснато расте интересът за оценка на сърдечно-съдовия риск при тези пациенти.

Популярен подход в ежедневната практика е полуколичественото определяне на сърдечно-съдовия риск на пациента по броя на придружаващите рискови фактори или посредством изчисляване на абсолютния риск с математически модели.

Напредък отбелязват и методите за скрининг на субклинична съдова увреда при пациентите с диабет, които все още са една от надеждите за по-ефективна превенция на макросъдовите усложнения. Много се знае вече за патогенезата на сърдечно-съдовата увреда и са установени голям брой биохимични и образни маркери, които са се утвърдили в клиничната практика или са таргет на научните изследвания.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел: Да се изчисли сърдечно-съдовият риск при група пациенти със ЗД2 на перорална терапия и да се потърси връзката му с биомаркери за атеросклероза и ендотелна дисфункция, както и с обективни показатели от ехокардиография и доплер ултразвуково изследване на каротидните и бъбречните съдове.

Задачи:

1. Да се *оценят сърдечно-съдовите рискови фактори* (нива на гликемията, липиден профил, артериално налягане, BMI, WHR, WtHR, бъбречна функция, микросъдови усложнения) *и да се изчисли сърдечно-съдовият риск* с различни калкулатори (FRS, UKPDS Risk Engine v2.0, ADVANCE Risk Engine и SCORE) в рамките на срезово проучване при пациенти със ЗД2 на перорална терапия и без известни сърдечно-съдови събития.
2. Да *се измерят съвременни биомаркери за атеросклероза и ендотелна дисфункция*: N-терминален мозъчен натриуретичен пептид (NT-proBNP), асиметричен диметиларгинин (ADMA), ендотелин-1 (ET-1) и плацентарен растежен фактор (PlGF).
3. Да *се определят съвременни ехокардиографски параметри* за систолна и диастолна дисфункция.
4. Да *се определят индекс интима-медия и наличието на плаки на каротидните артерии и резистивен индекс на бъбречните и каротидните артерии*.
5. Да *се сравнят* изследваните сърдечно-съдови биомаркери, ехографските показатели и изчисленият сърдечно-съдов риск *с контролна група пациенти без ЗД2*.
6. При пациентите *със ЗД2 да се опишат комплексните взаимовръзки* между изследваните биомаркери за атеросклероза и ендотелна дисфункция, изчисления сърдечно-съдов риск и обективните параметри от ехокардиография и доплер ултразвук на съдове.
7. Да *се проследят пациентите със ЗД2* и да се регистрират настъпилите макросъдови инциденти – миокарден инфаркт и инсулт, както и общата смъртност.

8. Да се *сравни изчисленият при диабетиците сърдечно-съдов риск с реално* настъпилите събития.

9. Да *се оцени връзката на изследваните биомаркери и ехографските показатели с настъпилите инциденти* при проследените диабетици.

10. Да се *предложи клиничен алгоритъм* за инкорпориране на изследваните методи за оценка на сърдечно-съдовия риск в общата диагностично-лечебна стратегия при ЗД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За участие в проучването бяха поканени общо 300 пациенти, които са преминали през Клиниката по ендокринология и болести на обмяната в УМБАЛ "Александровска" за период от 4 години (2013-2016 г. и 2018-2019 г.), от които 199 се съгласиха да вземат участие и отговаряха на включващите критерии.

Участниците ***в първата група със ЗД2*** бяха подбрани по следните критерии:

Включващи критерии: Диагноза ЗД2, поставена амбулаторно или в хода на пролежаване в Клиниката, или провеждане на лечение с орални антидиабетни средства.

Изключващи критерии:

- Възраст под 18 години;
- Пациенти със ЗД1;
- Лечение с инсулин;
- Доказано сърдечно-съдово заболяване или преживяно сърдечно-съдово събитие: исхемична болест на сърцето, преживян миокарден инфаркт, мозъчносъдова болест, преживян инсулт, периферна съдова болест с ампутация на крайник, сърдечна недостатъчност ≥ 2 степен по NYHA;
- Терминална бъбречна недостатъчност с eGFR < 15 ml/min/1.73 m^2;
- Чернодробна недостатъчност;
- Злокачествени заболявания;
- Други ендокринни заболявания, освен добре компенсиран хипотиреоидизъм или еутиреоидна форма на автоимунен тиреоидит и нодозна струма.
- Бременност.

Втората група включваше пациенти без ЗД2, но с придружаващи един или повече сърдечно-съдови рискови фактори:

- Наднормено тегло или затлъстяване;
- Артериална хипертония;
- Дислипидемия;
- Предиабет – нарушена гликемия на гладно, нарушен въглехидратен толеранс.

Изключващите критерии за втората група са както при първата група, но с допълнителен критерий – налична диагноза ЗД2.

Част I

Срезово проучване

На всички участници беше снета подробна анамнеза и физикален статус, като се оцениха антропометричните показатели и се определи телесен състав. Изчисли се сърдечно-съдовият риск с подбрани калкулатори. Осъществи се ултразвуково изследване на сърце, каротидни артерии и бъбреци.

А. Данни от анамнезата, които имаха особена важност, са:

1. **Възраст при диагнозата** ЗД и **давност** на диабета (ако е приложимо);
2. Данни за микросъдови усложнения на ЗД (ако е приложимо): **ретинопатия**, **нефропатия**;
3. Информация относно сърдечно-съдовите рискови фактори: тютюнопушене, артериална хипертония, предсърдно мъждене.

В. Данни от статуса, които бяха включени в проучването:

1. Антропометрични показатели:

- Ръстът в сантиметри (cm) и теглото в килограми (kg) се измериха на калибриран кантар (Tanita Corp., Japan). **Индексът на телесната маса (BMI)** се изчисли по формулата = тегло в kg/ръст в метри^2.
- **Талия и ханш**.

2. Систолно и диастолно артериално налягане.

С. Телесен състав

Оцени се с помощта на боди-импедансметрия на апарат TANITA TBF-250 (Tanita Corp., Japan) и се измериха: процент мазнини (Fat %), тегло мастна тъкан (Fat mass, kg), свободна от мазнини маса (FFM, kg) и тотално водно съдържание в тялото (TBW, kg). Изследванията бяха проведени сутрин на гладно, като участниците бяха облечени в леко стайно облекло, без обувки.

D. Лабораторни изследвания – биохимични показатели и биомаркери за сърдечно-съдов риск

1. Биохимични изследвания: Всичките гликемични и метаболитни показатели се изследваха на апарат Cobas 6000, като всички лабораторни китове бяха на фирма Roche (Basel, Switzerland).

- **Глюкоза**, в рамките на четирикратен кръвнозахарен профил в групата със ЗД2. За пациентите от контролната група се прие нарушена гликемия на гладно при стойности на кръвната захар от 6,1 до 6,9 mmol/l и нарушен глюкозен толеранс при кръвна захар от 7,8 до 11,0 mmol/l на 120-ата минута в хода на орален глюкозотолерансен тест.
- **Пълен липиден профил** с общ холестерол и неговите фракции: LDL холестерол, HDL холестерол, VLDL холестерол, и триглицериди; non-HDL холестеролът се изчисли по формулата: тотален холестерол – HDL холестерол.
- **Гликиран хемоглобин (HbA1c)** беше определен количествено в % чрез измерване на фотометрична трансмисия.
- **Пикочна киселина.**
- **Серумен креатинин**. **Големината на гломерулна филтрация (eGFR)** се изчисли по четирикомпонентната формула от проучването Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): 186 x (креатинин, μmol/l/88.4)$^{-1.154}$ x (възраст)$^{-0,203}$ (x (0.742 за жени).
- **Съотношение албумин/креатинин (ACR)** в mg/mmol в първа сутрешна урина – албумин в урината се изследва с помощта на имунотурбидиметричен метод, а на креатинина – с кинетичен колориметричен анализ.

2. Биомаркери – Сутрин, до 8 часа, след 12-часово гладуване, чрез венепункция бяха изтеглени 12 ml венозна кръв във вакутейнери със сепариращ гел за серум. Епруветките бяха центрофугирани на 4000 оборота за 15 минути. След сепариране серумът беше замразен на -20^{o}C и насочен за провеждане на лабораторни анализи. Изследванията бяха проведени от опитен медицински персонал в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ "Александровска", която е референтна за България.

- Серумните нива на **NT-proBNP** и **PlGF** се измериха чрез електрохемилуминисцентен имунологичен тест (ECLIA, Roche

Diagnostics, Basil, Switzerland) на апарат Elecsys 2010. **Нива на NT-proBNP ≥ 125 pg/ml се приеха за повишени,** тъй като се свързват с по-висок сърдечно-съдов риск.

- За изследването на **ADMA** (BioVendor, Brno, Czech Republic) и **ET-1** (IBL International GMBH, Hamburg, Germany) се използва ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA).

Е. Калкулатори за сърдечно-съдов риск:

1. UKPDS Risk Engine v2.0 – изчисли се 10-годишният риск от коронарна съдова болест (CHD), фатална коронарна съдова болест (fatal CHD), нефатален инсулт (Stroke) и фатален инсулт (fatala Stroke) в проценти. Рискът се изчислява на базата на възрастта, пола, наличието на предсърдно мъждене, етническата принадлежност, тютюнопушенето, стойностите на HbA1c, систолното артериално налягане, тоталния и HDL холестерол. Приеха се следните категории на риска: нисък (< 15%); умерено повишен (15-20%) и висок (≥ 20%);

2. ADVANCE Risk Engine – изчисли се 4-годишен сърдечно-съдов риск за значими сърдечно-съдови събития. Калкулаторът включва пол, възраст и възраст при диагнозата ЗД, давност на диабета, обиколка на талията, систолно артериално налягане, диастолно артериално налягане, HbA1c, ACR, eGFR, non-HDL холестерол; информация за наличието на лекувана хипертония, ретинопатия и предсърдно мъждене. Въз основа на тези показатели се определя 4-годишният риск от сърдечно-съдови заболявания, като високорискови са пациентите с ≥ 8% (което отговаря на ≥ 20% 10-годишен риск), с умерен риск (4-8%) и с нисък риск (< 4%).

3. SCORE – изчисли се 10-годишният риск от фатални съдови събития въз основа на данните за възрастта, пола, систолното артериално налягане, общия и HDL холестерол и тютюнопушенето. За висок риск се прие стойност над 10%, а за умерено повишен – от 5% до 10%.

4. Framingham risk engine – изчисли се 10-годишен риск от значими коронарни съдови събития. В модела се включва анамнеза за пол, възраст, тютюнопушене, общ и HDL холестерол, систолно артериално налягане и за прием на антихипертензивни медикаменти. За нисък се прие риск под 10%, умерено повишен при 10% до 20% и висок при изчислен риск ≥ 20%.

F. ***Изследвани ехографски показатели, свързани със сърдечно-съдов риск – сърце, каротидни артерии и бъбреци***

Всички изследвания бяха проведени от сертифициран ехографист, на когото не бяха известни клиничните данни на пациента. Изследванията бяха проведени на апарат S22 SonoScape (SonoScape Medical Corp., China).

1. Проведе се **двуизмерна (2D), M-mode и Doppler ехокардиография**. Записаха се минимум три сърдечни цикъла, след което данните се анализираха и усредниха. Използва се 2.5-MHz Phased array трансдюсер (2P, 1-6 MHz), който работи с пулсов Doppler с честота 2.5 MHz. Определиха се размерите на аортата, лявото предсърдие, дебелината на междукамерната преграда (МКП), задната стена на лявата камера (ЗСЛК), големината на лявата камера (ЛК), левокамерната мускулна маса, фракцията на изтласкване (ФИ) и фракцията на скъсяване (ФС). Изчисли се левокамерният мускулен индекс (LVMI в g/m^2) по формулата: левокамерна мускулна маса/телесна повърхност.

2. Чрез **пулсов доплер** се измериха Е-вълна, А-вълна и тяхното съотношение Е/А, което се изчислява автоматично от софтуера на апарата, след като се очертаят спектралните криви. Времето на децелерация (DT) в милисекунди се изчисли като времето между пика на Е-вълната и кривата на намаляването до нулевата линия.

3. Проведе се **тъканен доплер (Tissue Doppler Imaging, TDI),** като пробният обем от 2 mm се постави на латералната стена на ЛК на нивото на митралния пръстен, за да се избегне влияние от страна на дясната камера. Измери се Em вълна, след което се изчисли съотношението Е/Em.

Нормалните стойности, които се приеха за някои от посочените показатели, са:

- Фракция на изтласкване – > 50%;
- Фракция на скъсяване – между 25% и 45%;
- LVMI – норма <115 g/m^2 за мъже и <96 g/m^2 за жени. Над тези стойности се прие наличието на левокамерна хипертрофия;
- DT – < 220 msec;
- Е-вълна – > 50 cm/sec;
- Е/А – между 0.75 и 1.5;

- Em – ≥ 8 cm/sec;
- E/Em – < 10.

Моделът на трансмитралния кръвоток и неговите отклонения се оцени по следните критерии:

- Нормален – при E/A > 0.75 и <1.5; DT >140 msec; E/Em < 10;
- Нарушена релаксация – E/A ≤ 0.75; E/Em < 10;
- Псевдонормален – 0.75 < E/A < 1.5; DT > 140 msec; E/Em ≥ 10;
- Рестриктивен – E/A ≥ 1.5; DT < 140 msec; E/Em ≥ 10.

4. Ултразвуковото **изследване на каротидните артерии** се проведе с помощта на 10-MHz линеарен трансдюсер (L742, 5-12 MHz, 38 mm), работещ с пулсов Doppler с честота 5 MHz. Пациентът беше поставен да легне с глава, завъртяна на 45° в противоположна посока на изследваната артерия. Измери се дебелината на интима-медия (intima-media thickness, IMT) в mm на далечната стена на общата каротидна артерия двустранно, като се прие средната стойност между двата показателя. За норма се приема cIMT < 1,0 mm. Оцени се наличието на плаки и калцификати в стената на артериите. С помощта на пулсов доплер се определи резистивният индекс на общите каротидни артерии (carotid resistive index, CARI) двустранно с пробен обем от 3 mm и ъгъл на ориентация между 30° и 60°. Крайната систолна (peak systolic velocity, PSV) и крайната диастолна скорост (end diastolic velocity, EDV) на кръвотока се определиха автоматично от вграден софтуер. CARI се изчисли по формулата: RI = PSV – EDV/PSV и се прие средната стойност за двете артерии CARI > 0,70 показва повишена резистентност.

5. Ултразвуково изследване на бъбреците се проведе в съответно ляво и дясно странично положение на пациента. С помощта на 5 MHz конвексен трансдюсер (C353, 6-2 MHz/R60) се визуализираха бъбреците, като с пулсов доплер се определиха PSV и EDV на паренхимните артерии (аркуатни и интерлобарни) и се изчисли RI на бъбречните артерии (renal RI, RRI). За нормална средна стойност на RRI се прие 0,60, а стойности > 0,70 – за повишени.

Част II

Проспективно проучване

Сърдечно-съдовият риск на участниците беше оценен при включването им в проучването, като пациентите бяха проследени отново в неговия край (2020 г.), с контакт по телефона и по възможност с лична среща. Средният период на проследяване възлиза на 4,8 години (2 до 7 години). Регистрира се честотата на преживените сърдечно-съдови събития (миокарден инфаркт, инсулт) и общата смъртност. Всички случаи бяха документално верифицирани.

РЕЗУЛТАТИ

Част I

Срезово проучване

1. Клинични характеристики на изследваната група

В проучването участваха общо 199 участници, от които 77 (38,7%) мъже и 122 (61,3%) жени. *Средната възраст на участниците в проучването е 59,54 ± 9,43 години* в диапазона 33-83 години. Участниците бяха причислени към една от следните групи: *контроли* – n = 27 (13,6%); *захарен диабет* – n = 172 (86,4%).

Характеристиките на отделните групи са представени в табл. 1.

Таблица 1. Демографски и антропометрични характеристики на разглежданите групи

Показател	Група на изследване				P
	Контроли (n = 27)		Захарен диабет (n = 172)		
	$\overline{X}$	SD	$\overline{X}$	SD	
Възраст, год.	57,6	7,46	60,4	9,54	0,078
Давност на диабета, год.	–	–	7,4	6,8	–
САН, mm Hg	127,5	13	130	20	**0,020**
ДАН, mm Hg	80	10	80	10	0,293
BMI, kg/m^2	34,7	5,54	32,8	7,1	0,135
Тегло, kg	96,9	28,3	90,5	27	0,159
Талия, cm	104,5	16	103,5	14,5	0,548
WHR	0,93	0,9	0,97	0,15	0,208
WtHR	0,62	0,09	0,61	0,11	0,322
Fat, %	43,3	5,4	40,2	11,1	0,126

САН – систолно артериално налягане; ДАН – диастолно артериално налягане; WHR – съотношение талия/ханш; WtHR – съотношение талия/ръст; Fat – процент мазнини;

Двете групи не се различават сигнификантно по възраст и телесни пропорции. Установява се единствено значима разлика по отношение на систолното артериално налягане, което е по-високо в групата със ЗД2.

Биохимичните показатели на двете изследвани групи са представени в таблица 2.

Таблица 2. Сравнение на биохимичните показатели между разглежданите групи

Показател	Група на изследване				P
	Контроли (n = 27)		Захарен диабет (n = 172)		
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
HbA1c, %	6,0	0,4	7,7	2,6	**0,013**
Общ хол, mmol/l	5,58	1,12	4,99	1,55	0,071
LDL хол, mmol/l	3,47	0,85	2,91	5,46	**0,011**
HDL хол, mmol/l	1,14	0,40	1,21	0,30	0,712
non-HDL хол, mmol/l	4,33	1,1	3,75	1,63	0,083
Триглицериди, mmol/l	1,35	1,27	1,67	1,20	0,262
UA, mcmol/l	380	85,6	314	130	**0,011**
eGFR, ml/min/1,73 m^2	83,1	18,6	87,3	29,1	0,606
ACR, mg/mmol	–	–	0,89	1,89	**–**

UA – пикочна киселина; ACR – съотношение албумин/креатинин в урина

При пациентите от контролната група се установяват по-високи стойности на LDL холестерола и пикочната киселина. Не се установява ограничена бъбречна функция от 4 степен (eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2) при нито един от изследваните пациенти.

На таблица 3 е представено честотното разпределение на сърдечно-съдовите рискови фактори по групи.

Таблица 3. Сравнение на честотното разпределение на сърдечно-съдовите рискови фактори по групи

Показател	Група на изследване				P
	Контроли		Захарен диабет		
	n	%	n	%	
Тютюнопушене:					
– Настоящи	3	11,1	23	13,4	0,322
– Бивши	11	40,7	37	21,5	
– Непушачи	13	48,1	112	65,1	
АХ	16	59,3	145	84,3	**0,002**
САН ≥ 140 mm Hg	4	15,4	43	25,0	0,283
Затлъстяване	22	81.5	114	66,3	0,305
Ретинопатия	–	–	22	12,8	–
HbA1c ≥ 7.0%	–	–	110	63,9	–
LDL хол > 2,6 mmol/l	21	77,8	103	61,4	**0,028**
HDL хол < 1,0 mmol/l (м), < 1.3 mmol/l (ж.)	14	51,9	62	38,0	0,184
Тригл. > 1,7 mmol/l	9	33,3	84	49,4	0,159
eGFR, ml/min/1.72 m^2					0,064
– ХБЗ 2 ст. (60-89,9)	17	63	78	45,3	-
– ХБЗ 3 ст. (30-59.9)	–	–	22	12,79	**–**

АХ – артериална хипертония; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

При пациентите със ЗД2 се наблюдава много по-често артериална хипертония, докато в контролната група има по-голям процент на участници с дислипидемия.

На таблица 4 е представено честотното разпределение на рисковите фактори по пол.

Таблица 4. Честотно разпределение на рисковите фактори по пол

Показател	Група на изследване				P
	мъже		жени		
	n	%	n	%	
Тютюнопушене:					
– Настоящи	13	16,9	13	10,7	**0.007**
– Бивши	26	33,8	22	18	
– Непушачи	38	49,3	87	71,3	
АХ	60	77,9	101	82,8	0,395
САН ≥ 140 mm Hg	15	19,5	32	26,4	0,261
Затлъстяване	51	66,2	85	69,7	0,717
Повишена талия	67	87,0	110	93,2	0,143
Повишено WHR	61	79,2	93	78,2	0,895
Давност на ЗД					
• < 5 год	28	38,9	48	48,0	
• 5-10 год	27	37,5	30	30,0	0,462
• ≥ 10 год	17	23,6	22	22,0	
Ретинопатия	9	11,7	10	10,7	0,821
HbA1c ≥ 7.0%	52	67,5	58	47,5	*0,082*
LDL хол > 2,6 mmol/l	42	58,3	76	68,5	0,162
HDL хол < 1,0 м, < 1,3 ж	22	29,3	53	70,7	**0,016**
Тригл. > 1,7 mmol/l	39	51,3	54	45,0	0,388
eGFR, ml/min/1.72 m^2					0,064
– ХБЗ 2 ст. (60-89,9)	31	40,3	64	52,9	**0,013**
– ХБЗ 3 ст. (3059.9)	5	6,5	17	14,0	
ACR > 3 mg/mmol	31	18,2	30	17,6	0,916

АХ – артериална хипертония; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

Установява се, че повече мъже са бивши или настоящи пушачи и по-малко са непушачи в сравнение с жените. При жените в 70,7% има по-ниски нива на HDL холестерола спрямо 29,3% при мъжете (p = 0,016). Жените имат по-голяма честота на ограничена бъбречна функция от втора и трета степен.

Честотното разпределение на участниците със ЗД2 по давност на диабета показа, че с *най-голяма численост са пациентите със ЗД2 под 5-годишна давност (76)*, следван от 5 до 10-годишна давност (57), а най-малко са (39) с над 10-годишна давност.

2. Изчислен сърдечно-съдов риск по моделите FRS, UKPDS Risk Engine v2.0, ADVANCE Risk Engine, SCORE

Таблица 5 обобщава данните за резултатите от изчисления сърдечно-съдов риск според калкулаторите FRS, SCORE, UKPDS и ADVANCE.

Таблица 5. Изчислен сърдечно-съдов риск по FRS, SCORE, UKPDS Risk Engine v2.0, ADVANCE Risk Engine при ЗД2 и контроли

Показател	Група на изследване				P
	Контроли (n = 27)		Захарен диабет (n = 172)		
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
FRS, %	3,15	5,2	6,5	10,2	**0,001**
SCORE, %	1,0	2,0	4,0	4,0	**< 0.001**
UKPDS, CHD	6,1	6,4	16,7	14,3	**< 0.001**
UKPDS, f. CHD	2,1	2,6	11,0	10,7	**< 0.001**
UKPDS, Stroke	2,1	2,5	8,2	9,4	**< 0.001**
UKPDS, f. Stroke	0,3	0,3	1,2	1,5	**< 0.001**
ADVANCE, %	0,9	0,7	3,1	3,0	**< 0.001**

Пациентите със ЗД2 имат сигнификантно по-висок изчислен сърдечно-съдов риск по всички модели (FRS, SCORE, UKPDS и ADVANCE) спрямо контролите.

На таблица 6 е представено честотното разпределение на изчисления сърдечно-съдов риск по пол в групата със ЗД2.

Както се вижда от таблицата, **мъжете имат по-висок изчислен риск според FRS, SCORE, UKDPS за нефатални и фатални коронарни събития** в сравнение с жените. Не се установява разлика между половете по отношение на риска от нефатален и фатален инсулт според UKPDS, а за *изчисления риск по ADVANCE се установява гранична сигнификантност* ($p < 0,1$).

Таблица 6. Изчислен сърдечно-съдов риск по FRS, SCORE, UKPDS Risk Engine v2.0, ADVANCE Risk Engine по пол при пациентите със ЗД2

Показател	Захарен диабет 2				P
	мъже (n = 72)		жени (n = 100)		
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
FRS, %	13,1	11,3	4,7	4,8	**< 0,001**
SCORE, %	4,0	4,0	3,0	4,0	**< 0.001**
UKPDS, CHD	22,4	18,7	13,7	9,1	**< 0.001**
UKPDS, f. CHD	14,5	17,9	9,8	7,7	**< 0.001**
UKPDS, Stroke	8,2	13,6	8,2	7,9	0,474
UKPDS, f. Stroke	1,3	2,1	1,2	1,3	0,551
ADVANCE, %	3,3	4,6	3,0	2,9	***0,053***

Таблица 7. Честотно разпределение на риска по пол при пациентите със ЗД2

Показател	Захарен диабет тип 2				P
	Мъже		Жени		
	n	%	n	%	
FRS:					
• Нисък	30	42,8	84	87,5	**< 0,001**
• Умерен	27	38,6	10	10,4	
• Висок	13	18,6	2	2,1	
SCORE					
• Нисък	35	50,0	70	72,9	
• Умерен	28	40,0	28	29,1	**0,001**
• Висок	7	10,0	0	0	
UKDPS, CHD					
• Нисък	19	27,1	53	55,2	
• Умерен	30	42,9	35	36,5	**< 0,001**
• Висок	21	30,0	8	8,3	
UKPDS, f. CHD					
• Нисък	36	51,4	78	81,3	
• Умерен	7	10	7	7,3	**< 0,001**
• Висок	27	38,6	11	11,4	
UKPDS, Stroke					
• Нисък	51	72,9	79	82,3	
• Умерен	3	4,3	3	3,1	0,317
• Висок	16	22,8	14	14,6	
UKPDS, f. Stroke					
• Нисък	70	100,0	95	99,0	0,393
• Висок	0	0	1	1,0	
ADVANCE					
• Нисък	42	58,3	70	70,0	
• Умерен	16	22,2	23	23,0	**0,045**
• Висок	14	19,5	7	7,0	

Вижда се, че мъжете със ЗД2 по-често се класифицират в категория с умерен и висок риск според FRS, SCORE, UKPDS за нефатални и фатални коронарни инциденти. Няма разлика в категорията на риска от фатален и нефатален инсулт между половете. **Мъжете по-често се класифицират във високорисковата група *според ADVANCE*, но няма разлика между половете в категорията с умерен риск.**

3. Нива на биомаркерите NT-proBNP, ADMA, ET-1, PlGF и сравнителното им разпределение по групи при пациенти със ЗД2 и контроли

Таблица 8 обобщава данните от сравнителния анализ на изследваните биомаркери между пациентите със ЗД2 и контролната група.

Таблица 8. Сравнителен анализ на изследваните маркери по групи

Показател	Група на изследване				P
	Контроли (n = 27)		Захарен диабет (n = 172)		
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
ADMA, μmol/l	0,61	0,10	0,62	0,17	0,709
ET-1, pg/ml	5,07	2,28	17,08	12,52	**0,002**
NT-proBNP, pg/ml	78,98	73,31	215,30	403,72	0,236
PlGF, pg/ml	15,96	4,79	16,09	4,30	0,738

Установява се сигнификантна разлика между групите на изследване по разглежданите маркери ***единствено за ET-1***, като **пациентите със ЗД2 имат значимо по-висока средна стойност.**

4. Показатели от ултразвуковото изследване на сърце, каротидни и бъбречни артерии

4.1. Описателна статистика на резултатите от ехокардиографското изследване, ултразвука на каротидните и бъбречните артерии при изследваните групи

Сравнението на ехографските показатели при пациентите със ЗД2 спрямо контролната група е представено на таблица 9.

Както се вижда от нея, *статистически достоверна разлика между пациентите със захарен диабет и контролите се установява при всички изследвани ехографски показатели без Е-вълната и Е/А*. Пациентите със захарен диабет имат значимо повисоки средни стойности при показателите RRI, CARI, IMT, LVMI, DT и E/Em, а контролите при ФИ, ФС и Em.

Таблица 9. Описание и сравнение на ултразвуковите показатели: RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, Е-вълна, Е/А, Em, Е/Em при пациентите със ЗД2 и контролите

Показател	Група на изследване				P
	Контроли (n = 27)		ЗД2 (n = 44)		
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
RRI	0,64	0,04	0,69	0,06	**< 0,001**
CARI	0,66	0,04	0,73	0,05	**< 0,001**
cIMT, mm	0,75	0,10	0,93	0,12	**< 0,001**
ФИ, %	70,22	3,12	68,21	3,76	**0,032**
ФС, %	39,95	2,68	38,04	3,22	**0,018**
LVMI, g/m^2	95,60	21,91	124,87	31,43	**< 0,001**
DT, msec	207,48	36,61	244,12	28,26	**< 0,001**
Е-вълна, cm/sec	71,39	13,23	67,21	14,06	0,316
Е/А	1,06	0,31	0,90	0,19	0,105
Em, cm/sec	12,14	3,84	8,81	2,94	**0,001**
Е/Em	6,31	1,80	8,38	2,94	**0,001**

Честотното разпределение на абнормните стойности на ехографските показатели в двете групи е представено на таблица 10.

Таблица 10. Честотно разпределени на абнормните стойности на ехографските показатели по групи

Показател	Група на изследване				P
	Контроли		Захарен диабет		
	n	%	n	%	
cIMT > 1 mm	0	0	17	38,6	**< 0.001**
Наличие на плака	8	29,6	27	61,4	**0,039**
CARI > 0,70	3	11,1	30	68,2	**< 0.001**
RRI > 0,70	1	3,7	19	43,2	**0,001**
ЛКХ	11	40,7	30	68,2	0,104
Е/А					
• < 0.75	4	14,8	8	18,2	0,145
• ≥ 1,5	2	7,4	0	0	
DT > 220 msec	6	22,2	34	77,3	**< 0.001**
Em < 8 cm/sec	2	7,4	16	36,4	**0,013**
Е/Em ≥ 10	1	3,7	12	27,3	**0,022**
Трансмитрален кръвоток					
• нормален	23	85,2	24	54,5	0,019
• нарушена релаксация	4	14,8	8	18,2	0,903
• псевдонормален	0	0	12	27,3	**0,005**

АХ – артериална хипертония; ХБЗ – хронично бъбречно заболяване

Вижда се, че **пациентите със ЗД2 имат по-голяма честота на каротидните плаки и повишени стойности на cIMT, резистивен индекс на бъбречните и каротидните артерии (RRI и CARI) в сравнение с контролите**.

Всички участници в проучването са със запазена систолна функция (ФИ > 50% и ФС > 25%). Не се установява разлика в честотата на левокамерната хипертрофия и съотношението E/A. *При пациентите със ЗД2* има значително по-често **удължено време на децелерация (DT) спрямо контролите**. **По-голяма е честотата на абнормните показатели за диастолна дисфункция – Em и E/Em**, при пациентите със ЗД2. **При по-голяма част от диабетиците има изменения в налягането на ЛК пълнене по типа на нарушена релаксация (18,2%) и псевдонормален тип (27,3%).** В контролната група почти всички пациенти са с нормално налягане на ЛК пълнене (85,2%) и само 4 от тях имат нарушена релаксация на ЛК (14,8), а псевдонормален тип на ЛК пълнене не се среща. *И в двете групи не се установява рестриктивен тип ЛК пълнене.*

5. Корелационен анализ

Резултатите от извършения корелационен анализ за връзката между биомаркерите и ехографските показатели с антропометричните и биохимичните показатели, както и изчисленият сърдечно-съдов риск са представени по-долу.

5.1. Корелация на биомаркерите с антропометричните показатели на изследваните групи

Проведеният корелационен анализ между изследваните маркери и показателите възраст, давност на диабета, САН, BMI, тегло, талия, WHR, WtHR, процент мазнини при пациентите със захарен диабет (таблица 11) показва, че *ADMA и PlGF не корелират с нито един от включените в таблицата показатели*. **ET-1 корелира слабо и еднопосочно с възраст и давност на диабета**, а слабо и разнопосочно с талия, WHR и WtHR. **NT-proBNP корелира единствено с възрастта** – правопропорционално и умерено по сила.

Таблица 11. Корелационни коефициенти между изследваните маркери и показателите възраст, давност на диабета, САН, BMI, тегло, талия, WHR, WtHR, процент мазнини при пациентите със захарен диабет

Показатели	ADMA	ET-1	NT-proBNP	PlGF
Възраст	0,145	**0,258****	**0,497*****	0,020
Давност на диабета	0,008	0,207*	0,142	-0,054
САН	-0,099	0,097	0,151	0,019
BMI	0,048	-0,110	0,002	-0,021
Тегло	-0,124	-0,142	-0,112	0,049
Талия	-0,056	**-0,227****	-0,055	0,004
WHR	-0,021	-0,183*	0,011	0,028
WtHR	0,039	-0,192*	0,024	-0,041
Fat%	0,091	-0,059	-0,012	-0,057

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

5.2. Корелационен анализ на изследваните биомаркери с биохимичните показатели

Проведеният корелационен анализ между изследваните маркери и показателите HbA1c, общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол, HDL холестерол, non-HDL холестерол, пикочна киселина, eGFR-MDRD, ACR при пациентите със захарен диабет (таблица 12) показа, че ADMA не корелира с нито един от включените в таблицата показатели. ET-1 корелира слабо и еднопосочно с HDL холестерола. NT-proBNP корелира слабо и разнопосочно с триглицеридите, LDL холестерола и non-HDL холестерола, слабо и еднопосочно с HDL холестерола, и обратнопропорционално и умерено по сила с eGFR-MDRD. PlGF корелира слабо и разнопосочно с HDL холестерола.

5.3. Корелационен анализ на биомаркерите с изчисления сърдечно-съдов риск по ADVANCE, UKPDS, FRS и SCORE

Проведеният корелационен анализ между изследваните маркери и изчисления риск според ADVANCE, UKPDS за КСБ, фатални КСБ, инсулт, фатален инсулт, FRS, SCORE при пациентите със захарен диабет (таблица 13) показа, че ADMA и PlGF не корелират с нито един от включените в таблицата показатели. **ET-1 корелира слабо и еднопосочно с инсулт и фатален ин-**

султ. *NT-proBNP корелира правопропорционално и умерено по сила с ADVANCE и SCORE, слабо и еднопосочно с UKPDS за КСБ, фатални КСБ и FRS,* **а изразено и правопропорционално с инсулт и фатален инсулт.**

Таблица 12. Корелационни коефициенти между изследваните маркери и показателите HbA1c, общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол, HDL холестерол, non-HDL холестерол, пикочна киселина, eGFR-MDRD, ACR при пациентите със захарен диабет

Показатели	ADMA	ET-1	NT-proBNP	PlGF
HbA1c	-0,116	-0,113	-0,115	-0,033
Tchol	0,088	-0,040	-0,115	-0,053
Tg	0,103	-0,136	-0,179*	0,051
LDL	0,134	-0,037	-0,179*	-0,101
HDL	0,020	**0,281****	0,186*	**-0,226****
non-HDL	0,055	-0,120	-0,168*	-0,025
Uric acid	0,003	0,072	0,057	-0,033
eGFR-MDRD	-0,104	-0,002	**-0,342*****	0,082
ACR	0,056	0,019	-0,053	-0,035

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

Таблица 13. Корелационни коефициенти между изследваните маркери и изчисления риск според ADVANCE, UKPDS за КСБ, фатални КСБ, инсулт, фатален инсулт, FRS, SCORE при пациентите със захарен диабет

Показатели	ADMA	ET-1	NT-proBNP	PlGF
ADVANCE%	0,071	0,114	**0,426*****	-0,006
UKPDS%	-0,018	-0,050	0,176*	0,107
f. CHD%	0,010	0,007	**0,263****	0,027
Stroke%	0,135	0,187*	**0,500*****	-0,005
f. stroke%	0,110	0,185*	**0,518*****	-0,026
FRS%	0,003	-0,105	0,199*	0,049
SCORE%	0,032	-0,051	**0,341*****	0,075

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

5.4. Корелация на биомаркерите с ултразвуковите показатели (таблица 14)

Таблица 14. Корелационни коефициенти между изследваните маркери и ултразвуковите показатели RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, Е-вълна, E/A, Em, E/Em при пациентите със захарен диабет

Показатели	ADMA	ET-1	NT-proBNP	PlGF
RRI	0,173	-0,132	0,065	0,040
CARI	0,168	-0,142	0,219	0,178
IMT	0,138	-0,160	0,291	0,007
ФИ	-0,222	0,104	-0,175	0,052
ФС	-0,189	0,182	-0,147	0,047
LVMI	-0,122	-0,034	0,056	0,164
DT	0,269	-0,017	0,114	0,031
Е-вълна	-0,025	-0,196	-0,024	0,190
E/A	0,112	-0,103	-0,136	-0,190
Em	-0,132	0,149	-0,442**	-0,070
E/Em	0,110	-0,164	0,336*	0,096

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

От таблица 14 става ясно, че единствено **NT-proBNP** корелира *умерено и обратнопропорционално с ехографския показател Em*, а **умерено и правопропорционално с E/Em.** Останалите маркери не показват връзка с нито един ултразвуков показател.

5.5. Корелация на изчисления сърдечно-съдов риск и ехографските показатели (таблица 15).

Проведеният корелационен анализ между калкулаторите на риска ADVANCE, UKPDS за КСБ, фатални КСБ, инсулт и фатален инсулт, FRS, SCORE и показателите RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, Е-вълна, E/A, Em, E/Em при пациентите със захарен диабет (таблица 15) показа, че:

- Изчисленият риск по ADVANCE корелира силно и правопропорционално с CARI, изразено и еднопосочно с RRI, IMT, DT и E/Em, изразено и разнопосочно с Em, а умерено и разнопосочно с E/A;
- Изчисленият риск по UKPDS за КСБ корелира изразено и еднопосочно с CARI, изразено и разнопосочно с ФИ и ФС, умерено и правопропорционално с RRI, IMT, DT и E/Em, а умерено и разнопосочно с E/A и Em;
- Рискът за фатални КСБ корелира силно и правопропорционално с CARI, изразено и еднопосочно с RRI, IMT, DT и E/Em, изразено и разнопосочно с ФИ, ФС и Em, умерено и правопропорционално с LVMI, а умерено и разнопосочно с E/A;

- Рисковете за инсулт и фатален инсулт по UKPDS корелират изразено и еднопосочно с RRI и CARI, умерено и правопропорционално с IMT, LVMI, DT и E/Em, умерено и разнопосочно с Em;
- Изчисленият риск по FRS корелира изразено и еднопосочно с CARI, IMT и E/Em, изразено и разнопосочно с Em, умерено и правопропорционално с RRI и DT, а умерено и разнопосочно с ФИ, ФС и E/A;
- Рискът по SCORE корелира силно и правопропорционално с CARI, изразено и еднопосочно с IMT, умерено и правопропорционално с RRI, LVMI, DT и E/Em, а умерено и разнопосочно с ФИ, E/A и Em.

Дотук става явно, че най-чести са корелациите между изчисления риск по различните модели и ултразвуковите показатели от каротидните и бъбречните артерии (cIMT, CARI и RRI), както и маркерите за диастолна функция на лявата камера (DT, Em и E/Em).

5.6. Корелация на ултразвуковите показатели с антропометричните характеристики на участниците (таблица 16)

Проведеният корелационен анализ между ехографските показатели RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, E-вълна, E/A, Em, E/Em и възраст, давност на диабета, САН, BMI, тегло, талия, WHR, WtHR, процент мазнини при пациентите със захарен диабет (таблица 16) установи, че:

- Възрастта корелира изразено и правопропорционално с CARI и IMT, изразено и разнопосочно с Em, умерено и еднопосочно с RRI, DT и E/Em, умерено и разнопосочно с E/A, а слабо и еднопосочно с LVMI;
- Давността на диабета корелира изразено и еднопосочно с RRI и DT, и умерено и правопропорционално с CARI и E/Em;
- САН, BMI, WHR и процентът мазнини не корелират с нито един от включените в таблицата ехографски показатели;
- ФИ и ФС корелират умерено и разнопосочно с теглото, а слабо и обратнопропорционално с талията.

Най-силна е връзката на възрастта и давността на диабета с изследваните ултразвукови показатели на каротидните и бъбречните артерии, както и маркерите за диастолна дисфункция.

5.7. Корелация на ехографските показатели с биохимичните характеристики на участниците (таблица 17).

Таблица 15. Корелационни коефициенти между калкулаторите на риска ADVANCE%, UKPDS%, f.CHD%, Stroke%, f.stroke%, FRS%, SCORE% и показателите RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, Е-вълна, E/A, Em, E/Em при пациентите със захарен диабет

Показаели	ADVANCE %	UKPDS%	f.CHD%	Stroke%	f.stroke %	FRS%	SCORE %
RRI	**0,566*****	0,372*	**0,606*****	**0,536*****	0,506**	0,379*	0,447**
CARI	**0,819*****	**0,607*****	**0,751*****	**0,693*****	**0,705*****	**0,629*****	**0,733*****
cIMT	**0,604*****	0,439**	**0,620*****	0,483**	0,488**	**0,564*****	**0,528*****
ФИ	-0,280	**-0,552*****	**-0,551*****	-0,249	-0,279	-0,417**	-0,330*
ФС	-0,277	**-0,547*****	**-0,549*****	-0,242	-0,281	-0,423**	-0,291
LVMI	0,234	0,268	0,436**	0,351*	0,356*	0,280	0,325*
DT	**0,614*****	0,468**	**0,628*****	0,473**	0,429**	0,499**	0,477**
Е-вълна	0,052	0,041	0,169	0,250	0,222	0,061	0,037
E/A	-0,420**	-0,443**	-0,380*	-0,177	-0,233	-0,315*	-0,326*
Em	**-0,659*****	-0,499**	**-0,696*****	-0,436**	-0,485**	**-0,561*****	-0,490**
E/Em	0,600**	0,481**	0,689**	0,454**	0,480**	0,528**	0,429**

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

Таблица 16. Корелационни коефициенти между ехографските показатели RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, E-вълна, E/A, Em, E/Em и възраст, давност на диабета, САН, BMI, тегло, талия, WHR, WtHR, процент мазнини при пациентите със захарен диабет

Показатели	Възраст	Давност	САН	BMI	Тегло	Талия	WHR	WtHR	Fat%
RRI	**0,435*****	**0,616*****	0,027	0,054	-0,035	-0,022	0,211	0,053	-0,158
CARI	**0,627*****	0,472**	0,199	0,021	-0,029	0,071	0,235	0,075	-0,129
IMT	0,535**	0,071	0,247	0,113	-0,008	0,127	0,229	0,131	-0,031
ФИ	-0,195	-0,219	-0,164	-0,163	-0,313*	-0,263*	-0,295	-0,143	-0,047
ФС	-0,136	-0,242	-0,212	-0,212	-0,322*	-0,249*	-0,297	-0,165	-0,150
LVMI	0,253*	0,235	0,177	-0,222	-0,090	-0,093	0,075	-0,140	-0,233
DT	0,388*	0,506**	-0,074	0,025	-0,063	0,027	0,158	0,053	-0,005
E вълна	0,015	0,190	0,117	0,152	-0,059	0,072	0,159	0,189	-0,253
E/A	-0,374*	-0,076	-0,012	0,228	0,078	0,220	0,112	0,305*	0,329
Em	**-0,519*****	-0,241	-0,235	0,002	-0,030	-0,034	-0,103	-0,037	-0,060
E/Em	0,449**	0,310*	0,252	0,101	-0,062	0,099	0,169	0,137	-0,149

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

Таблица 17. Корелационни коефициенти между ехографските показатели RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, E-вълна, E/A, Em, E/Em и HbA1c, общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол, HDL холестерол, non-HDL холестерол, пикочна киселина, eGFR-MDRD, ACR при пациентите със захарен диабет

Показатели	HbA1c	Tchol	Tg	LDL	HDL	non-HDL	Uric acid	eGFR-MDRD	ACR
RRI	0,150	0,114	0,082	0,143	-0,123	0,195	-0,066	0,198	0,229
CARI	0,184	0,012	0,095	0,134	-0,168	0,193	-0,116	0,137	**0,436****
IMT	0,325*	0,016	0,009	0,279	-0,094	0,107	-0,119	0,117	0,254
ФИ	-0,110	0,117	-0,012	-0,037	0,166	0,011	0,099	0,012	-0,290
ФС	-0,101	0,079	-0,073	-0,037	0,158	-0,012	0,059	-0,023	-0,243
LVMI	0,025	-0,197	0,060	-0,212	-0,245	-0,018	-0,081	0,226	0,219
DT	0,380*	0,032	-0,068	0,192	-0,128	0,089	-0,137	-0,079	0,204
E	-0,201	0,090	0,263	-0,071	-0,124	0,225	0,255	0,165	**0,463****
E/A	-0,172	-0,049	0,030	-0,037	0,091	-0,039	0,322*	-0,206	0,181
Em	-**0,453****	0,014	0,130	-0,217	0,050	-0,045	0,302	0,041	-0,099
E/Em	0,371*	0,014	-0,002	0,178	-0,137	0,146	-0,176	0,039	0,305

* – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0 ,001

Проведеният корелационен анализ между ехографските показатели RRI, CARI, IMT, ФИ, ФС, LVMI, DT, E-вълна, E/A, Em, E/Em и HbA1c, общ холестерол, триглицериди, LDL холестерол, HDL холестерол, non-HDL холестерол, пикочна киселина, eGFR-MDRD, ACR при пациентите със захарен диабет (таблица 17) показа, че:

- HbA1c корелира умерено и правопропорционално с IMT, DT и E/Em, а умерено и разнопосочно с Em;
- Общият холестерол, триглицеридите, LDL холестерола, HDL холестерола, non-HDL холестерола и eGFR-MDRD не корелират с нито един от включените в таблицата ехографски показатели;
- Пикочната киселина корелира единствено с E/A – умерено и еднопосочно;
- ACR корелира умерено и правопропорционално с CARI и E-вълната.

6. Регресионен анализ на взаимовръзката при налични положителни резултати от корелационния анализ

6.1. Предикция на изчисления сърдечно-съдов риск според нивата на биомаркерите

Дотук получените резултати (виж таблица 13) дават основание да се предполага, че NT-proBNP и отчасти ET-1 биха могли да се използват за предсказване на изчисления риск по ADVANCE, UKPDS за КСБ, фатален КСБ, инсулт и фатален инсулт, FRS, SCORE.

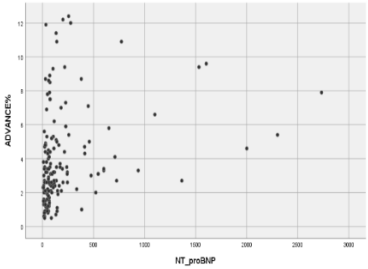
Поради това, че корелацията е еднопосочна, може да се твърди, че с увеличаването на стойностите на NT-proBNP се очакват по-високи стойности на риска по ADVANCE, UKPDS за КСБ, фатален КСБ, инсулт и фатален инсулт, FRS, SCORE, както и че на по-ниски стойности на маркера ще съответстват по-ниски стойности на прогнозираните показатели. Надеждността на прогнозирането е правопропорционална на силата на корелацията. От таблицата се вижда, че NT-proBNP корелира най-силно с риска за инсулт и фатален инсулт по UKPDS и риска по ADVANCE, а най-слабо с риска за КСБ по UKPDS.

Визуализацията на данните показва обаче, че:

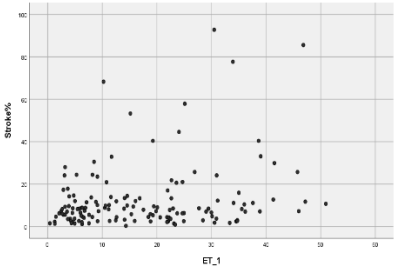
- При стойности на NT-proBNP в диапазона 0-500 при почти всички показатели на изчисления риск (без UKPDS за КСБ) на една и съща стойност на NT-proBNP съответства широк диапазон от стойности по оста Y, което означава, че точността на прогнозирането би била много ниска.
- При риска за КСБ по UKPDS на всички стойности на NT-proBNP съответстват само 3 стойности на UKPDS – 0, 1 и 2 без никаква видима връзка.

В този аспект много по-слабата корелация на ET-1 с риска от инсулт и фатален инсулт също не би могла да бъде надежден способ за прогнозиране на тези показатели. Стойностите на маркера ET-1 в широкия диапазон 0-50 най-често съответстват на стойности на риска за инсулт в интервала 0-10 или на стойности на риска за фатален инсулт в интервала 0-5.

Липсата на реална предикция ни показва разсейването на риска по ADVANCE спрямо стойностите на NT-proBNP (фигура 1) и на ET-1 спрямо риска от инсулт по UKPDS (фигура 2).



Фигура 1. Диаграма на разсейване между риск по ADVANCE и NT-proBNP



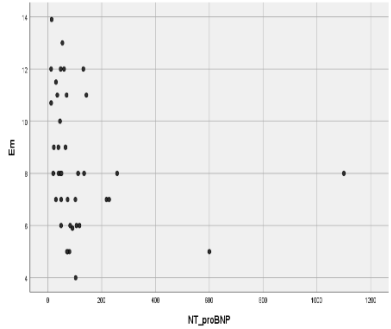
Фигура 2. Диаграма на разсейване между риска от инсулт по UKPDS и ET-1

От проведения регресионен анализ става ясно, че не може да се предвиди с точност изчисленият риск при дадена стойност на изследваните маркери.

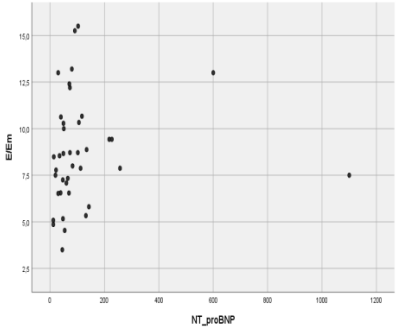
6.2. Предсказване на ултразвуковите показатели според нивата на биомаркерите

Резултатите от таблица 14 показват, че само **NT-proBNP би могъл да се използва за предсказване на ехографските показатели Em и E/Em**. Поради това, че в първия случай корелацията е разнопосочна, може да се твърди, че с увеличаването на стойностите на NT-proBNP се очакват по-ниски стойности на Em и обратно. За E/Em корелацията с NT-proBNP е еднопосочна и може да се твърди, че с увеличаването на стойностите на NT-proBNP се очакват по-високи стойности на E/Em, а за по-ниски – съответно по-ниски стойности на E/Em.

Визуализацията на данните показва (фигура 6 и фигура 7), че на една и съща стойност на маркера по оста X съответстват множество стойности по оста Y, което прави прогнозирането силно ненадеждно.



Фигура 3. Диаграма на разсейване между Em и NT-proBNP



Фигура 4. Диаграма на разсейване между E/Em и NT-proBNP

7. Анализ на кривата ROC за установяване на прагови стойности на биомаркерите, които отграничават групите с нисък/умерен и висок сърдечно-съдов риск според различните модели

Проведеният ROC curve анализ установи, че прагови стойности могат да се намерят за диференциране на групите на риска по ADVANCE, UKPDS за КСБ и SCORE, както и на показателите DT и Em.

Праговите стойности на маркерите бяха определени съгласно:

Youden index = [maximum (sensitivity + specificity−1).

7.1. Прагови стойности на NT-proBNP и ET-1 за диференциране на групите на риска според ADVANCE

Групиране на риска по ADVANCE Risk Engine – 0 – нисък (< 4%); 1 – умерен (4-8%); 2 – висок (≥ 8%);

Изследвахме три възможности за разграничаване на риска от ADVANCE – подгрупа 0 от 2, подгрупи 0+1 от 2 и подгрупи 0 от 1+2.

Проведеният ROC curve анализ установи, че *прагови стойности могат да се намерят само за маркерите NT-proBNP и ET-1*.

7.1.1. NT-proBNP

От фигура 5 става ясно, че най-голямата площ под ROC кривата на NT-proBNP е за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите нисък и висок риск по ADVANCE (0,748), следвана от тази при разграничаването на подгрупи 0+1 от 2 (0,707) и подгрупи 0 от 1+2 (0,688). Критериите за валидизация на скрининг тестове са представени на таблица 18.

7.1.2. ET-1

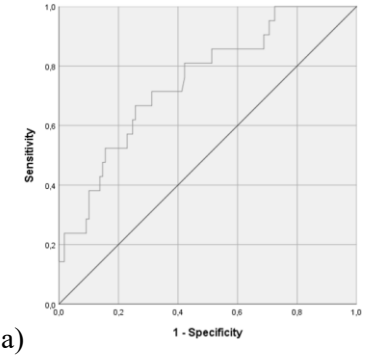
На фигура 6 се вижда, че най-голямата площ под ROC кривата на ET-1 е за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите нисък и висок риск по ADVANCE (0,685), следвана от тази при разграничаването на подгрупи 0+1 от 2 (0,684). За отграничаването на подгрупа 0 от 1+2 прагова стойност не може да бъде установена ($p > 0,05$).

Тези резултати се потвърждават и от неособено високите стойности на критериите за валидизация (таблица 19).

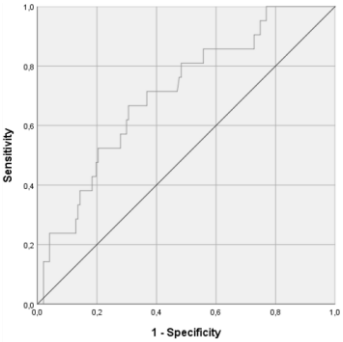
Комбинираното използване на двата маркера не даде подобри резултати.

7.2. Прагови стойности на биомаркерите за отграничаване на абнормни ултразвукови показатели.

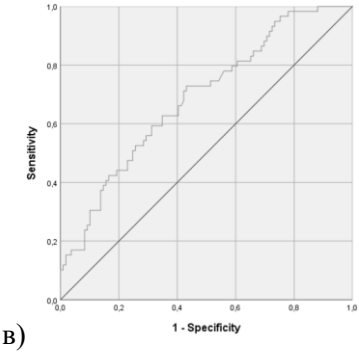
Такива се откриват за NT-proBNP за разграничаване на нормална от ниска Em-вълна (фигура 7 и таблица 20).



а)



б)

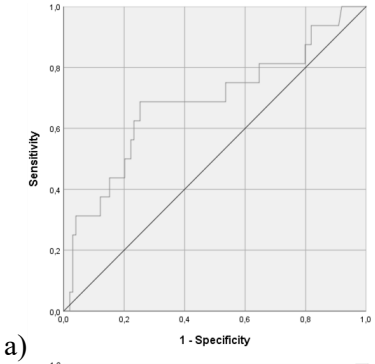


в)

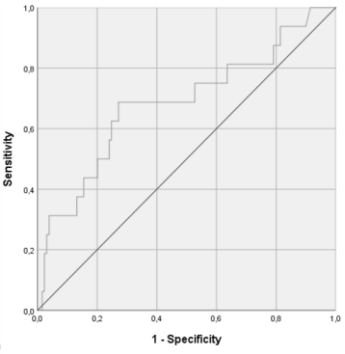
Фигура 5. ROC крива на NT-proBNP за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите нисък и висок риск по ADVANCE а) категории 0 и 2, (площ под кривата 0,748, p < 0,001), б) категории 0+1 и 2 (площ под кривата 0,707, p = 0,002), в) категории 0 и 1+2 (площ под кривата 0,688, p < 0,001

Таблица 18. Прагови величини на NT-proBNP за отграничаване на имащите нисък и висок риск по ADVANCE, и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

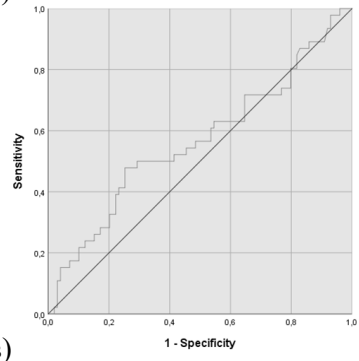
Отграничаване на:	Прагова величина	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
0 от 2	≥ 124,5	67	74	33	92	73
0+1 от 2	≥ 124,5	67	69	24	94	69
0 от 1+2	≥ 68,8	73	57	48	79	63



а)



б)

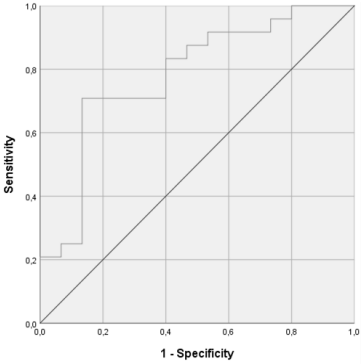


в)

Фигура 6. ROC крива на ЕТ-1 за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите нисък и висок риск по ADVANCE а) категории 0 и 2 (площ под кривата 0,685, p = 0,018), б) категории 0+1 и 2 (площ под кривата 0,684, p = 0,016), в) категории 0 и 1+2 (площ под кривата 0,566, p = 0.203)

Таблица 19. Прагови величини на ЕТ-1 за отграничаване на имащите нисък и висок риск по ADVANCE и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Отграничаване на:	Прагова величина	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
0 от 2	≥ 22,6	69	75	31	94	74
0+1 от 2	≥ 22,6	69	72	23	95	72
0 от 1+2	–	–	–	–	–	–



Фигура 7. ROC крива на NT-proBNP за определяне прагова стойност при отграничаването на имащите нормален и понижен Em (площ под кривата 0,781, p = 0,004)

Таблица 20. Прагова величина на NT-proBNP за отграничаване на имащите нормален и понижен Em, и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Прагова величина	Чувстви-телност	Специ-фичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
NT-proBNP	≥ 70,2	71	87	89	65	77

Част II

Проследяващо рамо

В проспективната част на това проучване пациентите бяха проследени за среден период от 4,8 години, като се регистрираха настъпилите макросъдови събития (миокарден инфаркт, инсулт) и общата смъртност.

1. Сравнителен анализ на рисковите фактори според настъпилите макросъдови инциденти и смъртността.

За периода на проследяване от средно 4,8 години *крайната точка от миокарден инфаркт, инсулт или смърт беше постигната при съответно 11 (6,39%), 9 (5,23%) и 22 (12,8%) от участниците със ЗД2 и при нито един от контролната група*.

Разликите в антропометричните, демографските и биохимичните показатели на починалите и преживелите са показани в таблица 21.

Таблица 21. Сравнителен анализ на демографските, антропометричните показатели и биохимичните изследвания според смъртността

Показател	Живи (n = 177)		Починали (n = 22)		P
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Възраст	59,12	9,03	69,14	8,67	**<0,001**
Възраст при диагнозата	52,4	9,85	59,05	10,43	**0,004**
Давност на диабета	6,00	8,00	10,00	5,00	**0,003**
САН	130	20	140	23	**0,026**
BMI	33,0	7,5	30,6	6,2	0,342
Тегло	91,0	28,2	86,7	26,8	0,147
Талия	102	19	105	17	0,681
WHR	0,95	0,09	0,96	0,10	0,737
WtHR	0,60	0,11	0,61	0,08	0,717
Fat%	41,3	11,0	37,9	11,6	0,290
HbA1c	7,26	2,6	7,95	2,9	0,176
Tchol	5,00	1,32	5,44	2,21	0,297
Tg	1,63	1,26	1,63	0,81	0,797
HDL хол	1,19	0,38	1,35	0,45	0,193
LDL хол	3,02	1,02	3,38	1,13	0,149
non-HDL	3,80	1,47	4,41	2,63	0,181
UA	317	129	307	137	0,652
eGFR	88,4	28,5	85,8	31,1	0,240

От таблица 21 се вижда, че **починалите пациенти са по-възрастни** със средно 10 години (69,14 спрямо 59,12, $p < 0,001$), **имат по-голяма давност на ЗД** със средно 4 години (10 години спрямо 6 години, $p = 0,003$), диагнозата ЗД е поставена на по-късна възраст (59 спрямо 52 години, $p = 0,004$) и **имат по-високо систолно артериално налягане** (средно 140 mm Hg спрямо 130 mm Hg, $p = 0,026$).

Разпределението на рисковите фактори при починалите и преживелите е показано в таблица 22, а според наличието на инфаркт или инсулт – съответно в таблица 23 и 24.

От таблица 22 и 23 се вижда, че **по-малко са случаите на миокарден инфаркт и на починалите при пациентите с давност на диабета под 5 години**. *Честотата на инфаркта е значително по-висока при мъжкия пол и при пациентите с ХБЗ 3-та ст.*

Таблица 22. Разпределение на рисковите фактори според смъртността

Показател	Живи		Починали		P
	n	%	n	%	
Пол					
• мъже	64	36,4	12	54,5	0,098
• жени	112	63,4	10	45,5	
Тютюнопушене					
• непушачи	112	63,6	12	54,5	
• бивши	40	22,7	8	36,4	0,356
• активни	24	13,6	2	9,1	
Затлъстяване	122	69,1	13	59,1	0,385
Ретинопатия	20	11,3	2	9,1	0,749
АХ	140	79,5	20	90,9	0,202
САН ≥ 140 mm Hg	34	22,8	8	36,4	0,168
Давност на ЗД					
• < 5 години	73	49	3	13,6	**0,002**
• 5-10 години	46	30,9	10	45,5	0,173
• ≥ 10 години	30	20,1	9	40,9	0,030
HbA1c ≥ 7.0%	92	60,5	17	77,3	0,129
LDL хол > 2,6 mmol/l	103	63,2	14	63,6	0,366
Тригл. > 1,7 mmol/l	84	48,6	9	40,9	0,499
eGFR, ml/min/1.72 m^2					
– ХБЗ 2 ст. (60-89,9)	85	48,6	10	45,5	0,176
– ХБЗ 3 ст. (30-59.9)	17	9,7	5	22,7	

Таблица 23. Разпределение на рисковите фактори по групи според наличието на инфаркт

Показател	Инфаркт				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Пол					
• мъже	67	36,2	8	72,7	**0,019**
• жени	118	63,8	3	27,3	
Тютюнопушене					
• непушачи	114	61,6	8	72,4	
• бивши	46	24,9	2	18,2	0,760
• активни	25	13,5	1	9,1	
Затлъстяване	129	69,7	5	45,4	0,055
Ретинопатия	19	10,3	3	27,3	0,112
АХ	147	79,5	11	100,0	0,127
САН ≥ 140 mm Hg	45	24,5	2	18,2	0,636
Давност на ЗД					
• < 5 години	74	46,5	1	9,1	**0,015**
• 5-10 години	50	31,4	6	54,5	0,114
• ≥ 10 години	35	22,0	4	36,4	0,273
HbA1c ≥ 7.0%	105	64,6	4	36,4	0,063
LDL хол > 2,6 mmol/l	115	67,6	1	10,0	**< 0,001**
Тригл. > 1,7 mmol/l	87	47,8	3	27,3	0,185
eGFR, ml/min/1.72 m^2					
– ХБЗ 2 ст. (60-89,9)	89	48,4	5	45,5	**0,019**
– ХБЗ 3 ст. (30-59.9)	18	9,8	4	36,4	

Както се вижда от таблица 24, не може да се намери статистически значима разлика на рисковите фактори при пациентите с реализиран инсулт.

Таблица 24. Разпределение на рисковите фактори по групи според наличието на инсулт

Показател	Инсулт				P
	Не		Да		
	n	%	n	%	
Пол					
• мъже	71	38,0	4	44,4	0,734
• жени	116	62,0	5	55,6	
Тютюнопушене					
• непушачи	114	61,0	8	88,9	
• бивши	47	25,1	1	11,1	0,221
• активни	26	13,9	0		
Затлъстяване	129	69,0	5	55,5	0,849
Ретинопатия	19	10,2	3	33,3	0,066
АХ	149	79,7	9	100,0	0,202
САН ≥ 140 mm Hg	45	24,2	2	22,2	0,893
Давност на ЗД					
• < 5 години	72	44,7	3	33,3	0,503
• 5-10 години	52	32,3	4	44,4	0,450
• ≥ 10 години	37	23,0	2	22,2	0,957
HbA1c ≥ 7.0%	105	63,6	4	44,4	0,246
LDL-хол > 2,6 mmol/l	111	64,9	5	55,6	0,568
Тригл. > 1,7 mmol/l	85	46,2	5	55,6	0,583
eGFR, ml/min/1.72 m^2					
– ХБЗ 2 ст. (60-89,9)	91	48,9	3	33,3	0,619
– ХБЗ 3 ст. (30-59.9)	21	11,3	1	11,1	

2. Нива на биомаркерите при пациентите, достигнали крайната точка (миокарден инфаркт, инсулт, смърт)

Те са изложени в зависимост от реализираните събития – миокарден инфаркт, инсулт или смърт, съответно в таблици 25, 26 и 27.

Таблица 25. Сравнителен анализ на изследваните маркери по групи според прекаран миокарден инфаркт

Показател	Миокарден инфаркт				P
	Не (n = 188)		Да (n = 11)		
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
ADMA	0,61	0,17	0,68	0,17	0,160
ET-1	16,96	20,93	28,87	14,38	**0,007**
NT-proBNP	187,37	378,60	486,90	486,27	**0,002**
PlGF	16,09	4,36	16,08	3,55	0,920

Резултатите от таблица 25 показват, че **статистически достоверна разлика между пациентите със и без инфаркт се установява при маркерите ET-1 и NT-proBNP**, като *пациентите с инфаркт имат значимо по-високи средни стойности*.

Таблица 26. Сравнителен анализ на изследваните маркери по групи според прекаран инсулт

Показател	Инсулт				P
	Не (n = 190)		Да (n = 9)		
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
ADMA	0,62	0,17	0,65	0,10	0,226
ET-1	17,32	20,90	26,02	15,82	-
NT-proBNP	202,75	389,27	266,54	450,75	0,467
PlGF	16,05	4,37	16,78	2,65	0,358

Резултатите от сравнителния анализ на изследваните маркери според наличието на инсулт не дават основание да се твърди, че маркерите позволяват предикция на разглежданото събитие (таблица 26).

Таблица 27. Сравнителен анализ на изследваните маркери по групи според смъртността

Показател	Починал				P
	Не (n = 177)		Да (n = 22)		
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
ADMA	0,62	0,15	0,63	0,26	0,758
ET-1	16,50	21,22	26,88	13,79	< **0,001**
NT-proBNP	170,92	338,94	450,25	608,08	< **0,001**
PlGF	15,94	4,14	17,34	5,30	0,330

От таблица 27 става ясно, че **статистически достоверна разлика между починалите и останалите живи пациенти се установява при маркерите ET-1 и NT-proBNP**, като починалите *пациенти имат значимо по-високи средни стойности*.

3. Сравнителен анализ на ехографските показатели при пациентите, достигнали крайната точка

Данни за ехографските показатели при пациентите, получили инфаркт, инсулт и починалите нямат статистическа представителност, поради което не може да се оцени достоверно способността

им за предикция на това събитие. Бройките на пациентите с направените изследвания са значително по-малки от общата, а починалите от тях са двама, инфаркт е получил 1 и инсулт – още 1.

4. Сравняване на предвидения сърдечно-съдов риск с реално наблюдаваните събития

Независимо от малкия брой участници и реализираните събития, анализът на данните показа някои тенденции, които се виждат в таблици 28, 29 и 30.

Таблица 28. Анализ на зависимостта между наличието на инфаркт и калкулаторите на риска

Показател	Категория	Честота	Инфаркт		P
			Не	Да	
ADVANCE	Нисък	n	105	5	0,294
		%	66,0	45,5	
	Умерен	n	36	3	0,990
		%	22,6	27,3	
	Висок	n	18	3	0,277
		%	11,3	27,3	
UKPDS	Нисък	n	66	5	0,873
		%	43,1	45,5	
	Умерен	n	63	2	0,235
		%	41,2	18,2	
	Висок	n	24	4	0,178
		%	15,7	36,4	
FRS	Нисък	n	129	6	0,621
		%	72,5	60,0	
	Умерен	n	36	1	0,703
		%	20,2	10,0	
	Висок	n	13	3	***0,055***
		%	7,3	30,0	
SCORE	Нисък	n	121	4	***0,074***
		%	67,6	36,4	
	Умерен	n	51	7	**0,034**
		%	28,5	63,6	
	Висок	n	7	0	0,874
		%	3,9	0,0	

На таблица 28 се вижда, че от четирите разглеждани калкулатора на риска само два – **SCORE и донякъде FRS, са успели да**

прогнозират правилно риска от инфаркт. При SCORE процентът на получилите инфаркт в категорията умерен риск е значимо по-висок от този на неполучилите, а относителният дял на неполучилите инфаркт с гранична сигнификантност (p < 0,1) превъзхожда този на получилите такъв в категория нисък риск. При FRS процентът на получилите инфаркт в категорията висок риск с гранична сигнификантност (p < 0,1) превъзхожда този на неполучилите.

Таблица 29. Анализ на зависимостта между наличието на инсулт и калкулаторите на риска

Показател	Категория	Честота	Инсулт		p
			Не	Да	
ADVANCE	Нисък	n	106	4	0,343
		%	65,8	44,4	
	Умерен	n	37	2	0,725
		%	23,0	22,2	
	Висок	n	18	3	0,150
		%	11,2	33,3	
UKPDS	Нисък	n	67	4	0,783
		%	43,2	44,4	
	Умерен	n	63	2	0,455
		%	40,6	22,2	
	Висок	n	25	3	0,380
		%	16,1	33,3	
UKPDS, инсулт	Нисък	n	150	4	
		%	82,9	44,4	0,041
	Умерен	n	6	0	0,578
		%	3,3	0	
	Висок	n	25	5	**<0,001**
		%	13,8	55,6	
FRS	Нисък	n	109	5	0,595
		%	69,9	55,6	
	Умерен	n	33	3	0,660
		%	21,2	33,3	
	Висок	n	14	1	0,702
		%	9,0	11,1	
SCORE	Нисък	n	101	4	0,410
		%	63,9	44,4	
	Умерен	n	50	5	0,260
		%	31,6	55,6	
	Висок	n	7	0	0,830
		%	4,4	0,0	

Резултатите от таблица 29 показват, че има **сигнификантна зависимост между прогнозирания риск от инсулт според UKPDS и реално настъпилите събития**, като по-голяма част от пациентите с висок риск са имали инсулт и по-голям процент от групата с нисък риск не са имали мозъчносъдови инциденти.

Таблица 30. Анализ на зависимостта между наличието на починали и калкулаторите на риска

Показател	Категория	Честота	Починали		p
			Не	Да	
ADVANCE	Нисък	n	108	4	**< 0,001**
		%	72,5	18,2	
	Умерен	n	33	6	0,787
		%	22,1	27,3	
	Висок	n	8	12	**< 0,001**
		%	5,4	54,5	
UKPDS	Нисък	n	69	2	**0,001**
		%	48,6	9,1	
	Умерен	n	58	7	0,569
		%	40,8	31,8	
	Висок	n	15	13	**< 0,001**
		%	10,6	59,1	
UKPDS, ф. КСБ	Нисък	n	136	5	**< 0,0001**
		%	80,5	22,7	
	Умерен	n	13	1	0,594
		%	7,7	4,5	
	Висок	n	20	16	**< 0,0001**
		%	11,8	72,7	
FRS	Нисък	n	109	5	**< 0,001**
		%	75,2	25,0	
	Умерен	n	27	10	**0,004**
		%	18,6	50,0	
	Висок	n	9	5	**0,016**
		%	6,2	25,0	
SCORE	Нисък	n	99	6	**0,001**
		%	67,8	28,6	
	Умерен	n	42	14	**0,001**
		%	28,8	66,7	
	Висок	n	5	1	0,760
			3,4	4,8	

Най-голяма адекватност на калкулаторите на риска се установява за прогнозирането на смъртността. От таблица 30 става ясно, че **при ADVANCE и UKPDS за нефатални и фатални коронарни инциденти процентът на починалите в категорията висок риск е значимо по-висок от този на останалите живи**, а относителният дял на непочиналите в категория нисък риск сигнификантно превъзхожда този на починалите. При FRS процентът на починалите в категориите умерен риск и висок риск е значимо по-висок от този на останалите живи, а относителният дял на преживелите в категория нисък риск сигнификантно превъзхожда този на починалите. При SCORE процентът на починалите в категориите умерен риск е значимо по-висок от този на останалите живи, а относителният дял на непочиналите в категория нисък риск сигнификантно превъзхожда този на починалите. Не се установи статистически значима разлика в честотата на смъртността и изчисления риск от инсулт и фатален инсулт по UKPDS, поради което те не са включени в таблицата.

ОБСЪЖДАНЕ

1. Място на калкулаторите за оценка на сърдечно-съдовия риск

Калкулаторите за оценка на абсолютния сърдечно-съдов риск използват математически уравнения, в които заляга определена комбинация от фактори. Когато се цели изчисление на риска за общата популация, обичайно ЗД е представен като дихотомна променлива (да/не), което поставя диабетиците винаги в по-висока категория на риска. Ето защо се предполага, че моделите, разработени в диабетни популации, би трябвало да определят по-точно риска, тъй като отчитат специфичните за ЗД рискови фактори.

Ние изчислихме риска с най-мащабно проучвания калкулатор – FRS, и със специфичните за диабета модели – ADVANCE и UKPDS, като сравнихме тяхното представяне с „референтния“ за България SCORE.

Пациентите със ЗД2 в настоящото проучване имат значително по-висок изчислен сърдечно-съдов риск при използване на калкулаторите на риска за общата популация – FRS и SCORE, спрямо контролите (съответно 6,5% спрямо 3,15%, $p = 0.001$ и 4,0% спрямо 1,0%, $p < 0.001$).

При изчисляване на сърдечно-съдовия риск със специфичните за диабетици модели (ADVANCE и UKPDS Risk engine), отново се установява, че той е значително по-висок в диабетната група (съответно 3,1 спрямо 0,9, $p < 0.001$ и 16,7 спрямо 6,1 %, $p < 0.001$). Това е очакван резултат, имайки предвид, че пациентите от контролната група са с по-ниски стойности на HbA1c и нямат характерните за диабета микросъдови усложнения (ретинопатия и нефропатия).

При разглеждането на групите на риска според различните калкулатори (FRS, SCORE, UKDPS, ADVANCE), **средно между 35 и 50% от пациентите със ЗД2 са класифицирани в категория с повишен риск**. Подгруповият анализ показва, че *мъжете със ЗД2 имат значително по-висок изчислен риск спрямо жените* при почти всички модели, освен ADVANCE и риска за инсулт и фатален инсулт според UKPDS. По отношение на изчисленията с FRS и SCORE, това не е толкова учудващо, тъй като в тях мъжкият пол има по-голяма тежест като рисков фактор.

Имайки предвид по-високия сърдечно-съдов риск, който носят жените със ЗД2, в специфичните за диабета калкулатори – UKDPS и ADVANCE, е обратното – женският пол е по-рисков.

Фактът, който прави впечатление, е, че **пациентите със ЗД2 по-често се разпределят в ниската или високата категория на риска от фатални коронарни събития, инсулт или фатален инсулт според UKPDS, докато групите с умерен риск са по-малки**. Това би трябвало да означава, че тези уравнения успяват да разграничат по-добре ниско- от високорисковите групи.

От друга страна, голям процент от нашите пациенти със ЗД2 са класифицирани в категория с умерен риск според FRS (22,3%), SCORE (33,3%), UKPDS за нефатални коронарни съдови събития (39,4%) и ADVANCE (22,7%). Много проучвания са посветени на опитите за рекласификация на пациентите от групата с интермедиерен риск към друга категория. Това се дължи на факта, че в тази категория се включват както пациенти с висок риск, така и с нисък, което понякога прави избора на терапия труден.

2. Биохимични маркери за сърдечно-съдов риск

2.1. Връзка на NT-proBNP със сърдечно-съдовия риск

От всичките маркери **най-добро представяне се откри за NT-proBNP, който се асоциира с изчисления риск по всички модели**. Тези резултати не са толкова учудващи, имайки предвид, че NT-proBNP вече е утвърден маркер, прогнозиращ бъдещи сърдечно-съдови събития.

Голяма част от проучванията установяват повишени нива на NT-proBNP при пациентите със ЗД2. *В нашето проучване обаче не успяхме да докажем значителна разлика в концентрациите на NT-proBNP между изследваните групи.* Независимо от това, средните му стойности са над приетата горна граница от 125 pg/ml при диабетиците, в сравнение с контролите (215,3 спрямо 78,98 pg/ml, p = 0,236). Вероятно липсата на съществена разлика се дължи на факта, че контролната ни група не се състои от напълно здрави индивиди, а от недиабетици с метаболитен синдром. Те имат затлъстяване в 81,5% от случаите (среден BMI 34,7 ± 5,54), 59,3% са с артериална хипертония, 78% са с повишен LDL холестерол, 52% с нисък HDL холестерол и 33% с повишени триглицериди. Всички тези фактори се свързват с повишени нива както на NT-proBNP, така и на останалите маркери (ADMA, PlGF и ET-1).

При разглеждане на биомаркера по категории на риска според различните калкулатори липса на значима разлика има само при групите според FRS. Във всички останали случаи **(ADVANCE, UKPDS, SCORE), NT-proBNP е сигнификантно по-висок при пациентите с умерен и висок риск спрямо тези с нисък риск**. **Корелацията на NT-proBNP е най-висока с изчисления риск за инсулт според UKPDS.** *За модела ADVANCE успяхме да намерим прагова стойност на NT-proBNP от 68.8 pg/ml, която да разграничи пациентите с нисък риск от останалите две групи.* Въпреки това по отношение на модела ADVANCE много по-добро представяне на валидационните тестове имат стойностите на NT-proBNP, които разграничават високорисковата категория от останалите две. Установената от нас прагова стойност е 124,5 pg/ml, която има 67% чувствителност и 69% специфичност за разграничаване на пациентите с нисък и умерен риск, от тези с висок. Нивата на NT-proBNP над тази граница имат отрицателна предиктивна стойност от 94%, което означава, че пациентите с по-ниски концентрации е малко вероятно да имат висок риск от настъпване на това събитие. Тази стойност е на практика същата, която се предлага и от ESC за стратификация на риска от сърдечно-съдови заболявания.

2.2. Връзка на по-новите маркери (ADMA и ET-1) със сърдечно-съдовия риск

От останалите биомаркери само ET-1 успява да покаже слаба корелация с риска от инсулт и фатален инсулт по UKPDS, докато за ADMA и PlGF не се открива зависимост с нито един от калкулаторите.

В нашето проучване откриваме **значително по-високи нива на ET-1 при диабетиците спрямо контролите** (17,08 pg/ml спрямо 5.07 pg/ml, p = 0.002).

От всички диабетни показатели ET-1 корелира единствено с давността на диабета, като най-високи стойности се отчитат при пациентите с давност над 10 години. *Ние не изключваме вероятността по-високите концентрации на ET-1 да се дължат на наличието на подлежащо съдово заболяване, което да протича безсимптомно при нашите пациенти със ЗД2.*

Под действието на ET-1 настъпва ремоделиране на мозъчните съдове с развитие на хипертрофия на медията и отлагане на колаген в стената им, което значително стеснява техния лумен.

Може би това е обяснението за асоциацията на ЕТ-1 с изчисления риск от инсулт и фатален инсулт, която откриваме в нашето проучване.

Установява се, че подобно на NT-proBNP, и **ЕТ-1 достига най-високи стойности (25,19 pg/ml) в категорията с висок риск според ADVANCE Risk Engine.**

2.3. PlGF и сърдечно-съдов риск

PlGF е растежен фактор, който участва в процеса на неоваскуларизацията, ремоделирането на съдовата стена, прогресията и дестабилизирането на атеросклеротичните плаки.

В нашето проучване **не установихме асоциация на PlGF с изчисленията по моделите на съдовия риск.** Няма разлика в нивата му по полова принадлежност или диабетен статус и той остава непроменен при наличието на придружаващи сърдечно-съдови рискови фактори. *Пациентите от контролната група в нашето проучване са с повишен риск от развитие на ЗД2, което може би обяснява липсата на значима разлика в нива на маркера спрямо диабетната група.*

3. Обективни ехографски показатели за сърдечно-съдова дисфункция и изчислен сърдечно-съдов риск

3.1. Ехокардиографски показатели и сърдечно-съдов риск

3.1.1. Конвенционална ехокардиография

Провеждането на конвенционалната двуизмерна ехокардиография на пациентите в нашето проучване показа, че **диабетиците имат значително по-висока левокамерна мускулна маса спрямо контролите**, въпреки че честотата на левокамерна хипертрофия не достига статистически значима разлика между двете групи (40,7% при контроли и 68,2% при диабетици, p = 0,104). Тези резултати са в съгласие с други проучвания, които доказват по-голяма ЛК маса при диабетици, макар ние да не установихме връзка с нивата на гликемията, давността на диабета и антропометричните показатели.

В нашето проучване установихме зависимост на LVMI с изчисления риск за фатални коронарни инциденти по UKPDS и SCORE, както и риска от инсулт и фатален инсулт. Наличието на левокамерна хипертрофия е вече доказан прогностичен маркер, който увеличава риска от миокарден инфаркт, инсулт и сър-

дечно-съдова смъртност. Може би затова *в нашето проучване LVMI се свързва именно с риска от фатални съдови събития.*

Макар едни и същи рискови фактори да са отговорни за наличието на ЛК хипертрофия и потисната систолна функция, **в нашето проучване ФИ и ФС корелират най-добре с риска от фатални и нефатални коронарни инциденти по UKPDS и FRS, а ФИ има сигнификантна, но по-слаба връзка и със SCORE**. Наличието на коронарна съдова болест и миокарден инфаркт се асоциира с прогресията от нормална към потисната систолна функция, независимо от ЛК хипертрофия. Наличието на каротидна атеросклероза и периферна съдова болест също се свързва с редуцирана ФИ. *В нашето проучване също открихме отрицателна зависимост на ФИ с наличието на каротидна атеросклероза, оценена чрез IMT, въпреки че нашите пациенти все още нямат систолна дисфункция.* Ние предполагаме, че ФИ е чувствителен показател, който започва да намалява още в стадий на субклинична атеросклероза, като систолната дисфункция се задълбочава с прогресията към изявена съдова болест. *Може би това обяснява и асоциацията на ФИ и ФС с риска от значими коронарни събития.*

3.1.2. Доплер-показатели на сърдечната функция и сърдечно-съдов риск

Показателите от пулсовия доплер на ЛК при нашите пациенти показват удължено DT при диабетиците спрямо контролите (средно 244 msec спрямо 207 msec, p < 0,001), като израз на намалена релаксация на ЛК. От друга страна, не се открива сигнификантна разлика в Е-вълната и съотношението Е/А. Това може да се дължи на по-голяма честота на псевдонормален модел на пълнене на ЛК, който е често срещан при диабетици. Пулсовият доплер не може да различи нормалния от псевдонормалния модел, тъй като и двата се представят със запазено съотношение на Е/А и DT, но във втория случай има повишено налягане на ЛК пълнене и диастолна дисфункция.

Тези обстоятелства налагат използването на TDI за „демаскиране“ на диастолната дисфункция. Резултатите от TDI в нашето проучване показват значително по-къса Em вълна спрямо контролите (средно 8,8 cm/sec спрямо 12,1 cm/sec, p = 0,001) и по-високо съотношение E/Em (средно 8,4 спрямо 6,3, p = 0,001). Абнормни стойности на Em и E/Em се срещат при съответно 36,4% и 27,3% в

диабетната група за разлика от едва 7,4% и 3,7% при контролите. **От това следва, че освен по-ниска степен на релаксация на ЛК пациентите със ЗД2 имат и тенденция към по-високо налягане на ЛК пълнене.** С помощта на TDI ние успяхме да установим нарушена релаксация при 18.2% от диабетиците (спрямо 14,8% при контроли, p = 0.903), и псевдонормален модел при 27,3%, за разлика от нито един пациент от контролната група.

Основните рискови фактори, свързани с изменения в показателите за диастолна функция при пациентите със ЗД2 в нашето проучване, са възрастта, давността на диабета и гликемичният контрол. Измененията започват да се наблюдават дори и при малка давност на заболяването, като **абнормно ниска Em се среща в 30% от изследваните пациенти с давност на диабета под 5 години**. Това значи, че промените в ЛК настъпват много рано в хода на заболяването.

Показателите от TDI показаха значителна корелация с изчисления сърдечно-съдов риск по всички модели на риска. Данните от пулсовия доплер са по-скромни, като се установява най-добра корелация по отношение на DT, докато за Е-вълната не се откри никаква.

3.2. Ехокардиографски показатели и TDI – връзката им с биомаркерите и изчисления сърдечно-съдов риск

Показателите Em и E/Em от TDI отразяват намалената релаксация на ЛК и повишеното налягане на нейното пълнене. Те се асоциират с изчисления сърдечно-съдов риск по всички калкулатори, а най-изразена е връзката им с модела ADVANCE, както и с риска от фатални коронарни събития по UKPDS.

Ние потърсихме връзка на *показателите за ЛКДД с маркерите за субклинична атеросклероза*. **Такава намерихме единствено по отношение на NT-proBNP и показателите Em и E/Em от TDI**. Много проучвания установяват, че по-високите стойности на NT-proBNP се свързват с ЛКДД. *Ние установихме прагова стойност на NT-proBNP ≥ 70,2 pg/ml, която има 71% чувствителност и 87% специфичност за откриване на ниска Em (AUC 0,781, p = 0,004).* **Възможно е именно Em да е един от най-ранните маркери на сърдечно-съдова увреда, който да се свързва с изменението на риска.**

3.3. Ултразвукови параметри на каротидните и бъбречните артерии и изчисления сърдечно-съдов риск

Ранните атеросклеротични изменения на съдовата стена могат да бъдат оценени и директно с измерване на IMT или наличието на плаки в каротидните артерии, както и индиректно, чрез промяната в хемодинамиката на съда. Ние проверихме връзката им с показателите за диастолна дисфункция. **Откри се значима корелация на Em, E/Em и DT както с IMT, така и с хемодинамичните показатели на каротидните и бъбречните артерии**. Пациентите с наличие на каротидни плаки имат много *по-често повишено DT и ниски стойности на Em, което още веднъж доказва връзката на диастолната дисфункция с цялостния атеросклеротичен процес*.

Подобно на показателите от TDI, ултразвуковите маркери от каротидните и бъбречните артерии корелират с всички прогнозни изчисления на рисковите калкулатори. Вече е доказана връзката на cIMT с коронарната атеросклероза както при пациенти със ЗД2, така и в общата популация. Може би затова *cIMT има най-силна зависимост с изчисления риск от значими съдови събития по ADVANCE и FRS, както и от фатални коронарни събития по UKPDS и SCORE*.

В нашето проучване **пациентите със ЗД2 имаха значително по-високи средни стойности на cIMT спрямо контролите** (0,93 mm спрямо 0,75 mm, $p < 0.001$), като при 38,6% от диабетиците cIMT е над 1 mm, за разлика от нито един пациент от контролната група. Установихме и сигнификантна разлика в честотата на каротидните плаки (61,4% при ЗД2 и 29,6% в контролната група, p=0,039). *IMT корелира значимо с HbA1c, което вероятно стои в основата на тези различия.*

Възникват все повече данни за връзката на хемодинамичните показатели на бъбречните артерии със системния атеросклеротичен процес. В нашето проучване установихме **значително по-високи стойности на RRI при пациентите със ЗД2 спрямо контролите (0,69 спрямо 0,64, p < 0,001), което може да бъде израз както на начална диабетна нефропатия, така и на подлежаща атеросклеротична съдова увреда**. Не намерихме обаче корелация на RRI с eGFR или ACR, но за сметка на това има значителна зависимост с cIMT и наличието на каротидни плаки. **Отчита се значителна корелация и с калкулаторите на риска, като най-силна е тя за**

ADVANCE и риска от фатални коронарни инциденти и инсулт по UKPDS. За разлика от cIMT RRI не корелира с HbA1c, но се установява много силна зависимост с давността на диабета и възрастта, които са основните фактори, определящи риска от инсулт. Давност на диабета над 5 години се свързва с по-голяма честота на повишени RRI и CARI.

Друг хемодинамичен показател, който представлява интерес, е CARI. **И по отношение на него установихме значително по-високи средни стойности при диабетиците спрямо контролите** (0,73 спрямо 0,66, p < 0,001). Отново най-силна зависимост се открива с възрастта, давността на диабета и cIMT.

Въпреки че е най-малко проучен от останалите ултразвукови показатели, CARI показва най-значителна зависимост с всички прогнозни рискове. Най-силна и правопропорционална е корелацията с изчисления риск по ADVANCE, което вероятно се дължи именно на включването на ACR в този модел. Но и останалите зависимости за нефатални и фатални коронарни и мозъчносъдови събития също са значителни.

Ендотелната дисфункция при ЗД2 и натрупването на AGEs в съдовата стена ускоряват дегенеративния процес в артериалните съдове, поради което стената им става ригидна и неразтеглива. Това е причината за взаимната връзка на CARI и RRI с показателите за атеросклероза (cIMT) и ЛК ремоделиране (LVMI, DT, Em). Както CARI, така и RRI са повишени при диабетици. Каротидните артерии обаче са по-достъпни за изследване и определянето на CARI е много по-лесно и възпроизводимо, което вероятно е причината за по-добрата му корелация с изчисления съдов риск.

4. Петгодишно проследяване на групата диабетици – връзка с биомаркерите и изчисления сърдечно-съдов риск

4.1. Роля на класическите рискови фактори

При проследяване на пациентите за период от близо 5 години значими съдови инциденти и смърт настъпиха единствено в групата на ЗД2. **Смъртността при нашите диабетици възлиза на 12.8%**. Ние установихме, че спрямо оцелелите **починалите пациенти са по-възрастни средно с 10 години** (69,14 спрямо 59,12 години, p < 0.001), **имат по-голяма давност на диабета с 4 години** (10 спрямо 6 години, p = 0,003), като диагнозата им е била поставена по-късно. Също така се установи **по-високо сис-**

толно артериално налягане при починалите. *Честотата на миокарден инфаркт е по-висока при мъжете и при давност на диабета > 5 години*. Не успяхме обаче да покажем зависимост в честотата на инфарктите, инсултите и смъртността с HbA1c.

Вече е доказана ползата от ранния интензивен гликемичен контрол върху сърдечно-съдовия риск и смъртността. Благоприятният ефект се запазва дори при изравняване на HbA1c между групите на интензивно и стандартно лечение с времето, което се дължи на т.нар. „метаболитна памет“. С увеличаването на продължителността на хипергликемията се трупат съдови изменения, които стават необратими и не се повлияват от интензивното лечение. *Може би затова не успяхме да открием зависимост на смъртността с HbA1c, а само с давността на диабета*. Ние не знаем ретроспективно какъв е бил контролът на нашите пациенти при старта на заболяването, но в момента на изследването не се установи разлика в нивата на HbA1c между починалите и оцелелите. *Можем само да предполагаме, на базата на проведените до момента изследвания, че вероятно гликемичният контрол на починалите е бил неоптимален от самото начало.*

Макар да не установяваме разлика в честотата на хипертонията при починалите и оцелелите пациенти със ЗД2, се установява сигнификантна разлика в **систолното артериално налягане, което е с 10 mm Hg по-високо при починалите,** като то е средно 140 mm Hg в тази група. Неоспорим е фактът, че ниските стойности на артериалното налягане се свързват с по-малка честота на съдови събития. Може би не случайно починалите пациенти имат стойности на систолното артериално налягане малко над оптималните, които са между 130 и 139 mm Hg.

4.2. Нива на биомаркерите при проследените пациенти

След като анализирахме нивата на биомаркерите и реализираните съдови събития, се установи **сигнификантна зависимост на NT-proBNP и ET-1 с наличието на миокарден инфаркт, както и със смъртността, но не и по отношение честотата на инсулта**. *Средните стойности на NT-proBNP при пациентите с реализиран миокарден инфаркт и при починалите са сходни, съответно 486,9 pg/ml и 450,25 pg/ml.* Въпреки че NT-proBNP имаше по-добра корелация с риска от инсулт, не успяхме да установим връзка с реално

настъпилите събития. Възможно е това да се дължи на по-малкия брой инциденти в тази подкатегория.

Едновременното покачване на NT-proBNP и ЕТ-1 в нашето проучване се свързва с по-висока смъртност. NT-proBNP е вече доказан маркер за прогнозиране на общата смъртност, като такива данни се трупат и за ЕТ-1, но основно при пациенти със сърдечна недостатъчност. *Ние предполагаме, че резултатът, който получихме за връзката на ЕТ-1 и NT-proBNP със смъртността при пациентите със ЗД2, се дължи на наличието на неразпозната до момента съдова патология*. Смятаме, че ЕТ-1 е свързван с прогресията на макросъдовите изменения в хода на ЗД2. **Починалите пациенти са по-възрастни и с по-голяма давност на заболяването, а ЕТ-1 се асоциира именно с тези два фактора.**

Не успяхме да потвърдим статистически асоциацията на ЕТ-1 с изчисления риск от инсулт поради малкия брой реални събития в тази подкатегория. Въпреки това се вижда, че **пациентите, получили инсулт, имат тенденция към по-високи нива на ЕТ-1 спрямо тези без съдов инцидент**. Освен това виждаме, че и при трите крайни точки (миокарден инфаркт, инсулт, смърт) средните нива на ЕТ-1 са сходни (съответно 28,87, 26,02 и 26,88 pg/ml) и са значимо по-високи от тези на оцелелите, при които те са около 16 pg/ml. *Това ни дава основание да мислим, че вероятно ЕТ-1 има връзка и с мозъчносъдовите инциденти, но се налага допълнително проучване в тази посока.*

За съжаление, не успяхме да установим статистическа зависимост на ехографските показатели за диастолна дисфункция и съдовото ремоделиране поради малкия брой събития, настъпили в изследваната група.

4.3. Изчислен сърдечно-съдов риск и реално настъпили събития при проследените пациенти

След анализ на връзката между изчисления риск по различните калкулатори и реално настъпилите събития, се установи, че **най-добре в прогнозата на риска от миокарден инфаркт са се представили моделите SCORE и донякъде FRS**. Повече пациенти с изчислен умерен риск по SCORE са получили инфаркт спрямо тези с нисък риск. От друга страна обаче, макар и с гранична сигнификантност, FRS е успял да прогнозира повече ко-

ронарни събития във високорисковата група, но се отчитат много инциденти и в нискорисковата. Въпреки това и двата модела не дават много убедителни резултати.

По отношение **на мозъчносъдовите инциденти само изчисленият риск от инсулт според UKPDS е успял да прогнозира правилно повече събития**, като 55,6% от пациентите с инцидент са били с висок риск, а останалите – с нисък.

Най-голяма адекватност са показали моделите при прогнозирането на риска от фатален изход. И четирите модела са успели да класифицират повече починали пациенти в категория с умерен или висок риск. Забелязва се обаче, че **специфичните за ЗД2 модели са успели да разграничат по-добре нискорисковите от високорисковите групи**. Според ADVANCE и UKPDS много повече пациенти с висок риск са починали спрямо тези с умерен и нисък риск, а уравнението за фатални инциденти на UKPDS е успяло да прогнозира правилно 72,7% от случаите. Освен това прави впечатление, че процентът на починалите расте с преминаването на риска в следваща категория. От друга страна, според FRS и SCORE повечето от починалите пациенти са с умерен риск (съответно 50% и 66,7%). От това следва, че *и двата калкулатора са подценили риска от фатални инциденти при пациентите със ЗД2*. Вероятно причината за тези различия е, че *пациентите със ЗД2 в нашето проучване са с по-неблагоприятен рисков профил спрямо тези популации, в които FRS и SCORE прогнозират повече съдови събития.*

От друга страна, калкулаторите успяват да прогнозират относително правилно разликата в риска при мъже и жени. Всички модели, освен тези за инсулт, показват **по-висок риск в мъжката група, което съвпада с честотата на реално настъпилите коронарни инциденти**, възлизаща на 72,7%. Също така **честотата на инсултите при мъже и жени е почти равна**, което отново съвпада с прогнозирания риск за инсулт по UKPDS. Въпреки това **няма разлика в честотата на общата смъртност при двата пола**. От всички модели *единствено ADVANCE не намира значителна разлика в риска между мъже и жени, което може би го прави подобър в прогнозирането на общата смъртност при диабетици.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗД2 е един от най-мощните рискови фактори, които се свързват с висока честота на сърдечна недостатъчност, макросъдови инциденти и смърт. Въпреки това вече не е правилно да се говори за ЗД2 като за еквивалент на сърдечно-съдово заболяване. Съвременните терапии с мултифакторния контрол на сърдечно-съдовите рискови фактори дава положителни резултати с редукция на риска при диабетици, но той все още не може да се изравни с този на общата популация. Това налага търсенето на нови подходи за ранното определяне на сърдечно-съдовата патология при ЗД2.

Калкулаторите на риска показват противоречиви резултати, тъй като са силно зависими от подлежащия съдов риск на популацията, в която се използват. Нашата цел беше да охарактеризираме риска на пациентите със ЗД2 в българска кохорта и да го свържем както с някои класически биомаркери, така и с други, които имат потенциал да се наложат в клиничната практика. Получените данни показват, че **пациентите със ЗД2 на перорално антидиабетно лечение са с предимно нисък или умерен риск според калкулаторите FRS, SCORE, UKPDS и ADVANCE, като във всички случаи той е по-висок от този на пациентите със затлъстяване**. Когато сравнихме получените резултати с реално настъпилите събития, установихме, че **моделите за оценка на риска се представят най-добре в прогнозирането на общата смъртност, с по-голям превес на специфичните за диабета ADVANCE и UKPDS.**

Потвърди се ролята на NT-proBNP като маркер, обхващащ широк диапазон от сърдечно-съдовата патология – от функционалните промени в миокарда, през атеросклеротичните изменения на артериалните съдове, до риска от миокарден инфаркт и смърт. **Друг потенциален маркер, който показа добри резултати, е ET-1**, като в комбинация с NT-proBNP той се свързва с риска от коронарни съдови инциденти и общата смъртност. Затова смятаме, че те могат да подпомогнат рекласификацията на пациентите с интермедиерен риск към по-висока или по-

ниска категория, с което да се определи и най-подходящата терапия за тях. За да може това да се осъществи, **ние успяхме да определим прагови стойности на двата маркера, които се асоциират с по-високия сърдечно-съдов риск.**

Резултатите по отношение на другите два маркера – ADMA и PlGF, останаха разочароващи. От една страна, те може би са свързани по еднакъв начин със съдовите промени при пациентите със затлъстяване и ЗД2, а от друга – периодът на проследяване е бил прекалено кратък, за да се изяви асоциацията с риска при диабетици.

Проведените образни изследвания на сърцето, каротидните и бъбречните артерии, показаха, че **пациентите със ЗД2 имат значително по-напреднали изменения спрямо тези със затлъстяване**. Те зависят в най-голяма степен от възрастта и давността на диабета и изглежда, много по-малко значение имат гликемичният контрол и другите рискови фактори. В същото време измененията в диастолната функция настъпват много рано, дори при пациенти с давност на диабета под 5 години, което **предполага провеждането на ехокардиография още с поставянето на диагнозата**. От изследваните биомаркери **NT-proBNP** най-добре се свързва с наличието на нарушена ЛК релаксация, като **стойности над 70 pg/ml също трябва да насочат пациента към провеждане на TDI.**

Комплексната оценка на сърдечно-съдовия риск при ЗД2 с калкулатори, биомаркери и обективни ултразвукови показатели ще остане поле за бъдещи проучвания.

ИЗВОДИ

1. **Пациентите със ЗД2 са с по-висок сърдечно-съдов риск от пациентите със затлъстяване и метаболитен синдром без ЗД**, което налага ранната му оценка

2. Жените със ЗД2 имат сходен риск с мъжете, но само по отношение на риска от инсулт и общата смъртност. **Рискът от миокарден инфаркт при жени е по-нисък.**

3. За **прогнозиране на риска от обща смъртност се препоръчва моделът ADVANCE.** Той е с най-добро представяне при пациентите със ЗД2, тъй като не показва разлика в класифицирането на риска при двата пола и се асоциира с по-голяма честота на събитията във високорисковата група.

4. За **прогнозиране на риска от инсулт се препоръчва уравнението на UKPDS** за инсулт.

5. **Изследването на NT-proBNP в съчетание с ЕТ-1 може да бъде полезно при рекласификация на пациентите с умерен риск** към по-висока или по-ниска категория на риска според ADVANCE.

6. **Прагови стойности на NT-proBNP ≥ 450 pg/ml и ЕТ-1 ≥ 26 pg/ml насочват към непосредствен риск от миокарден инфаркт и смърт** и налагат неотложни превантивни мерки.

7. Още **при поставянето на диагнозата ЗД2 е необходимо провеждане на ехокардиография с тъканен доплер (TDI)** за изключване на диастолна дисфункция.

8. При пациентите със **ЗД2 с над 5-годишна давност на диабета е уместно провеждане на доплер ултразвуково изследване на каротидни и бъбречни артерии.**

Резултатите и изводите от нашето проучване ни дадоха основание да предложим примерен подход за определяне на сърдечно-съдов риск при пациентите със ЗД2 на перорална терапия.

Примерен алгоритъм за детайлна оценка на сърдечно-съдовия риск при ЗД2 в стадия на пероралната терапия

1. *Изчисляване на сърдечно-съдовия риск по модела ADVANCE Risk Engine*.

2. Провеждане на *ехокардиография с TDI на всички пациенти* при поставянето на диагнозата ЗД2. Пациентите с абнормни стойности на Em и E/Em се рекласифицират в по-висока категория на риска.

3. Изследване на *биомаркерите NT-proBNP и ET-1* при поставяне на диагнозата, след което периодично в зависимост от изчисления риск. Пациентите с умерен риск по ADVANCE се рекласифицират по следния начин:

3.1. Нискорискови при NT-proBNP < 68 pg/ml;

3.2. Високорискови при NT-proBNP ≥ 125 pg/ml и ET-1 ≥ 22.6 pg/ml;

3.3. Пациентите със стойности на NT-proBNP ≥ 450 pg/ml и ET-1 ≥ 26 pg/ml са с непосредствен риск за настъпване на миокарден инфаркт или смърт;

4. *Проследяване на пациентите* според изчисления риск

4.1. Пациентите с нисък риск – предлагаме примерен период за проследяване на показателите ET-1, NT-proBNP и доплер на каротидни артерии на 3 години или при поява на клинична симптоматика. При покачване на NT-proBNP > 70 pg/ml – провеждане на ехокардиография с TDI. Пациентите се рекласифицират в по-високорискова категория по критериите от т. 3

4.2. Пациентите с висок риск – интензивно лечение на рисковите фактори. Редовен контрол на избрани биомаркери, ехокардиография и ултразвуково изследване на каротидни артерии на примерен период от 1 или 2 години.

ПРИНОСИ

Оригинални:

1. За първи път в международен план се прави сравнение между изчисления с калкулатори сърдечно-съдов риск и биомаркери за атеросклероза/ендотелна дисфункция *(научно-теоретичен принос)*

2. За първи път в международен план се предлага примерен алгоритъм за рутинно приложение на изчисления с калкулатори сърдечно-съдов риск и биомаркерите за атеросклероза/ендотелна дисфункция при стратифициране на риска *(научно-практически принос)*

3. За първи път у нас се търси корелация на изчисления сърдечно-съдов риск с обективни показатели от ехокардиография, тъканен доплер и комплексно ултразвуково изследване на каротидни и бъбречни артерии *(научнотеоретичен принос)*

4. За първи път у нас в една и съща група лица се прилагат няколко калкулатора на риска *(научно-практически)*

5. За първи път у нас се прави средносрочно проследяване на кохорта лица със захарен диабет тип 2 с цел оценка представянето на калкулаторите на риска и биомаркерите при идентифициране на риска от фатални и нефатални сърдечно- и мозъчносъдови събития *(научно-практически принос)*

Потвърдителни:

6. Потвърждава се наличието на повишени нива на биомаркерите за атеросклероза/ендотелна дисфункция още в ранните стадии на захарния диабет тип 2 *(научнотеоретичен принос)*

7. Потвърждават се ранните изменения в някои ултразвукови показатели на сърцето и големите съдове още в ранните стадии на захарния диабет тип 2 *(научно-практически принос)*

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Оригинални статии в чужди списания с импакт-фактор

1. **Markova A,** Boyanov M, Bakalov D, Kundurdjiev A, Tsakova A. Cardiovascular Biomarkers and Calculated Cardiovascular Risk in Orally Treated Type 2 Diabetes Patients: Is There a Link? Horm Metab Res. 2021 Jan;53(1):41-48. doi: 10.1055/a-1199-2378. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32629516. **IF=2,563**
2. **Markova A,** Boyanov M, Bakalov D, Tsakova A. Body Composition Indices and Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. CV Biomarkers are not Related to Body Composition. Open Med (Wars). 2020 Apr 17;15:309-316. doi: 10.1515/med-2020-0043. PMID: 32337369; PMCID: PMC7175638. **IF=1,204**

Статии в български списания

3. **Маркова А**. Роля на асиметричния диметиларгинин, NT-proBNP, ендотелин-1 и плацентарния растежен фактор като маркери за субклинична атеросклероза при пациенти със захарен диабет тип 2 – Ендокринни заболявания, 46, 2017, № 2, 15-24.
4. Kundurdzhiev A, **Markova A.** Methods for ultrasound screening of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. Acta Medica Bulgarica. 45, 2018, № 1, 50-54. (реферирано в SCOPUS).

Участия в научни форуми

1. **Дончева А,** Бакалов Д, Цакова А, Боянов М. Серумни нива на NT-proBNP и асиметричен диметиларгинин при тип 2 диабетици- корелация с изчисления сърдечносъдов риск, Национален конгрес по ендокринология, Пловдив, 8-11 октомври 2015 г., стр. 118-119; (постер 16).
2. **Markova A,** Bakalov D, Boyanov M, Tsakova A. Correlations of Serum Calcium, Phosphates and 25 (OH) Vitamin

D Levels with NT-proBNP, Assymmetric Dimethylarginine, Placental Growth Factor 1 in Type 2 Diabetes Patients on Oral Antidiabetic Treatment, World Congress of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 19-21 April 2018, Krakow, Poland, Poster 636.

3. Bakalov D, **Markova A,** Boyanov M, Tsakova A. Correlation of Serum MID-Osteocalcin with NT-proBNP, Assymmetric Dimethylarginine, Placental Growth Factor 1 in Type 2 Diabetes Patients on Oral Antidiabetic Treatment, Donau Symposium 2018, Krakow, Poland, 14-16 June 2018, Poster 14.
4. **Markova A**, Boyanov M, Bakalov D, Tsakova A. Cardiovascular biomarkers and calculated risk – an association study, ECE 2019, 21st European Congress of Endocrinology, Lyon, France, 18-21 May 2019, Poster GP35, *Endocrine Abstracts* (2019) **63** GP35 | DOI: 10.1530/endoabs.63.GP35.
5. **Markova A,** Boyanov M, Bakalov D, Tsakova A. Anthropometric and body composition indices are not predictive of cardiovascular biomarkers and estimated risk in patients with type 2 diabetes on oral antidiabetic treatment. 22nd European Congress of Endocrinology Sep 2020 e-Poster 129. Endocrine abstracts, vol. 70, pg. 477.

Участия в научни проекти по темата на дисертацията

1. Проект Млад изследовател – 2014, Медицински университет – София, ДОГОВОР № 7-Д/2014 г., ПРОЕКТ № 19-Д с вх. № 379/16.01.2014 г.; "Сърдечно-съдов риск при захарен диабет тип 2".
2. Проект Млад изследовател – 2015, Медицински университет – София, ДОГОВОР № 14-Д/2015 г., ПРОЕКТ вх.
   № 257/14.01.2015 г.; "Биохимични маркери и образни методи за ранна диагностика на сърдечно-съдови усложнения при пациенти със захарен диабет тип 2".