

## Авторска справка за научните приноси на трудовете

на Д-р Петя Каменова Петкова, дм

Главен Асистент, Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет, Медицински Университет-София, Университетска специализирана болница за активно лечение по ендокринология „Акад. Иван Пенчев”

във връзка с участие в конкурс за заемане на академичната длъжност доцент в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по научна специалност „Вътрешни болести” за нуждите на Медицински Факултет, Университет ”Проф. д-р Асен Златаров” – Бургас обявен в Държавен Вестник бр. 90/20.10. 2020 г.

Научно-изследователската ми публикационна и научна активност включва 93 публикации и участия в научни форуми, от които 40 публикации в специализирани научни издания, 8 публикации в специализирани медицински издания и 45 участия в научни форуми. Имам образователна и научна степен “доктор” получена от Висша Атестационна Комисия ВАК след защитена дисертация на тема “Инсулинова чувствителност и сърдечно-съдови рискови фактори при тип 2 захарен диабет” пред Специализиран Научен Съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология, клинична лаборатория и хранене.

Автор съм на един международен научен проект и участник в два международни научни проекта, в резултат на което е въведена за пръв път в България мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника за определяне на инсулиновата чувствителност /инсулинова резистентност с оригинални научни и научно-приложни приноси за изясняване патогенезата на метаболитния синдром като съвкупност от сърдечно-съдови рискови фактори, водещи до повишена сърдечно-съдова заболяемост и смъртност, който се превърна в световна епидемия и възможностите за неговото терапевтично повлияване; методи за определяне на инсулиновата чувствителност/ инсулинова резистентност достъпни и лесно приложими в клиничната практика за превенция на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдовата болест като заболявания с голяма медико-социална значимост. Приоритетните ми научни интереси са в областта на захарния диабет и особено захарен диабет тип 2, който се превърна в световна епидемия и се разглежда като сърдечно-съдово заболяване, затлъстяване, артериална хипертония, остеопороза, метаболитен синдром, представляващ съвкупност от сърдечно-съдови рискови фактори, но и свързан със заболявания като поликистозната яйчникова болест, неалкохолната чернодробна стеатозна болест, сънната апнея, хроничната обструктивна белодробна болест и др.

За участие в конкурса представям 36 научни публикации извън публикациите за придобиване на ОНС “доктор”, както следва:

По показател В4 от приложение 1, табл. 2 - 18 статии (В4. 1-В4. 18), публикувани в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, на базата на които е изготвена хабилитационна справка за научните приноси. На 9 от статиите съм самостоятелен автор и на 9 първи автор;

По показател Г 5 - 1 публикувана монография в чужбина, на която съм самостоятелен автор (Г5. 19);

По показател Г 7 - 7 статии (Г7. 20-Г7. 26), публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация;

По показател Г 8 - 10 статии (Г8. 27-Г8. 36), публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране.

Самостоятелен автор съм на 20 от публикациите, а първи автор на 9. С импакт фактор са 8 от публикациите. Общият импакт фактор на списанията с публикации е 15.672, а индивидуалният импакт фактор 6.95.

Научната ми активност включва участие в 45 научни форума - 20 международни и 25 национални. В 20 от научните форуми съм участвала като самостоятелен автор, а в 13 като първи автор. В 17 научни форума съм представяла доклади. 15 абстракта от конгреси са публикувани в издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация. От тях 5 в списания с импакт фактор. Общият импакт фактор на списанията с абстракти е 13.064, а индивидуалният 4.05.

## **Хабилитационна справка за научните приноси на трудовете**

### **Научни направления**

I. Определяне на индекси и показатели на инсулинова чувствителност, респ. инсулинова резистентност като заместители на " златния стандарт " хиперинсулинемична еугликемична кламп техника (В4. 1; В4. 2; В4. 3; В4. 4).

I.1. Определяне на индекси на инсулинова чувствителност/инсулинова резистентност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника (В4. 1).

I.2. Определяне на показатели на инсулинова чувствителност при пациенти със захарен диабет тип 2, достъпни и лесно приложими в рутинната клинична практика (В4. 2; В4. 3; В4. 4).

II. Терапевтично повлияване на инсулиновата резистентност извън утвърдените средства за лечение на захарен диабет тип 2 (В4. 5).

III. Определяне честотата и характеристиката на кардиометаболитните рискови фактори на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет (B4. 6; B4. 7; B4. 8; B4. 9; B4. 10).

III.1. Изследване на обединяващия патофизиологичен фактор на метаболитния синдром (B4. 6).

III.2. Сравнение на кардиометаболитните рискови фактори на метаболитния синдром според първата официална дефиниция на синдрома на Световната Здравна Организация и най-често прилаганата в научните изследвания и клинична практика дефиниция на Международната Диабетна Федерация (B4. 7; B4. 8).

III.3. Определяне честотата и характеристиката на кардиометаболитните рискови фактори на метаболитния синдром според дефиницията на Международната Диабетна Федерация и тестване на хипотезата дали тази дефиниция може да идентифицира хората с инсулинова резистентност (B4. 9; B4. 10).

IV. Изследване асоциацията между два установени сърдечно-съдови рискови маркера-дебелината на интима медия на каротидната артерия и инсулиновата чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет (B4. 11; B4. 12).

V. Определяне ефекта на метформин-медикамент на първи избор в лечението на захарен диабет тип 2 върху кардиометаболитните рискови фактори на метаболитния синдром при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия, представляващи високорискова популация за развитие на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест (B4. 13; B4. 14; B4. 15; B4. 16; B4. 17; B4. 18).

V.1. Определяне ефекта на метформин върху инсулиновата резистентност и хиперинсулинемия (B4. 13; B4. 14; B4. 18).

V.2. Определяне ефекта на метформин върху генерализираното и висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония (B4. 15; B4. 16; B4. 17; B4. 18).

## ВЪВЕДЕНИЕ

### I.1 (B4. 1)

Намалената инсулинова чувствителност или инсулинова резистентност е фундаментален патогенетичен дефект на захарен диабет тип 2 и значим сърдечно-съдов рисков фактор. Тя може да бъде дефинирана като субнормален тъканен отговор към нормална инсулинова концентрация. Инсулиновата резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия е най-

ранният стадий в развитието на захарен диабет тип 2, предшестващ дълги години диагнозата на заболяването. Отдавна отмина представата за захарния диабет само като за заболяване с повишена кръвна захар. От началото на нашия век захарен диабет тип 2 се разглежда като сърдечно-съдов рисков еквивалент. Определянето на инсулиновата резистентност е наложително за идентифициране на индивиди с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдова болест-заболявания с голяма медико-социална значимост в световен мащаб.

Главните детерминанти на инсулиновата чувствителност са инсулин медираното глюкозно усвояване в периферните тъкани, главно скелетни мускули и инсулин медираната супресия на чернодробната глюкозна продукция. Хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника е директният, най-точен, възпроизводим и прецизен метод за определяне на инсулиновата чувствителност *in vivo*, възприета като "златен стандарт". Чрез нея се измерва количеството метаболизирана глюкоза (M) в периферните тъкани, главно скелетни мускули, които са главното място на усвояване на глюкозата. Тя, обаче, изисква специални знания и умения, време и апаратура и е трудно приложима в проучвания с голям брой болни и в рутинната клинична практика. Това налага необходимостта от въвеждането на "прости" индекси на инсулинова чувствителност като "заместители" на златния стандарт. Най-често прилаганите са **H**omeostasis **M**odel **A**ssessment (HOMA, Matthews, 1985) of **I**nsulin **R**esistance (хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR), **F**asting **I**nsulin **R**esistance **I**ndex (емпиричният инсулин резистентен индекс на гладно FIRI, Duncan, 1995) и отношението глюкоза/инсулин (G/I, Legro, 1998).

В представеното проучване инсулиновата чувствителност на пациентите с тип 2 захарен диабет, изразена като количество метаболизирана глюкоза, определено с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника бе сигнификантно по-ниска от инсулиновата чувствителност на лицата с нормален глюкозен толеранс. Липсваше значима разлика в индексите HOMA-IR и FIRI между двете групи, а отношението G/I бе сигнификантно по-ниско при лицата с нормален глюкозен толеранс. Тези данни са в подкрепа на становището, че широко използваният индекс в клиничната практика хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR и по-рядко приложимия, предимно в научни изследвания, инсулин резистентен индекс на гладно FIRI отразяват метаболитни процеси, а не инсулиновата резистентност *per se*. Установена бе негативна корелационна зависимост на количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп техниката с HOMA-IR и FIRI, независимо от пол, възраст, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане, триглицериди, общ холестерол, HDL холестерол и LDL холестерол и позитивна корелационна зависимост с отношението G/I при пациентите с тип 2 захарен диабет. HOMA-IR индексът не корелираше сигнификантно с количеството метаболизирана глюкоза при хиперинсулинемия (инсулин на гладно  $\geq 15$  mIU/l), затлъстяване (BMI  $\geq 30$

kg/m<sup>2</sup>) и централно разпределение на мастната тъкан, изразено чрез обиколка на талията  $\geq 88$  cm и отношение талия/ханш  $\geq 0,85$  при жените диабетици и обиколка на талията  $\geq 102$  cm и отношение талия/ханш  $\geq 0,95$  при мъжете диабетици. HOMA-IR определяше по-малко от половината от вариацията на инсулиновата чувствителност, определена като количество метаболизирана глюкоза със златния стандарт хиперинсулинемична еугликемична кламп техника- при мъжете диабетици 46.2%, а при жените диабетици 31.2%.

Данните за информативната стойност на посочените индекси са противоречиви. Това е така, защото инсулиновата резистентност има генетична детерминираност, като и факторите на околната среда играят роля. Ето защо няма общоприета нормална граница за най-често прилагания индекс на инсулинова резистентност HOMA-IR, такава каквато има например за кръвната захар. Дефинира се cut-off (разграничително) ниво над което се приема наличие на инсулинова резистентност и то се определя за конкретна националност. HOMA е въведен от Matthews, 1985. Steady - state базалните плазмени глюкозни и инсулинови концентрации са определени от тяхното взаимодействие във feed back връзка, наречена "homeostasis model assessment". Компютърен модел е използван за "предсказване" на хомеостазните концентрации, които са следствие от инсулиновата резистентност. Този модел позволява по плазмените концентрации на кръвната захар и инсулин на гладно да бъде определена инсулиновата резистентност ( $HOMA\ index = \frac{ins\ 0'}{22.5e^{-Inglu0'}}$  или  $\frac{глюкоза\ x\ инсулин}{22.5}$ ). Matthews намира висока степен на корелация между HOMA и инсулиновата чувствителност (M) определена с еугликемична кламп техника при 12 индивида с нормален глюкозен толеранс, при 11 пациента със захарен диабет и в двете групи заедно. Медианното ниво на HOMA е 1.21 при лицата с нормален глюкозен толеранс и 2.89 при диабетите.

Рискът от развитие на тип 2 захарен диабет е 80 пъти по-висок при хората със затлъстяване от тези с индекс на телесна маса по-нисък от 22 kg/m<sup>2</sup>. В действителност 80-85% от хората със захарен диабет тип 2 са с наднормено телесно тегло или затлъстяване. Определено бе разграничително ниво на HOMA-IR за инсулинова резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване, които са с висок риск от развитие на тип 2 захарен диабет. Медианата на HOMA-IR бе 3.48 при лицата с нормален глюкозен отлеранс, а при лицата със захарен диабет тип 2 4.13. Това означава, че при HOMA-IR  $\geq 3.48$  можем да приемем инсулинова резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване, но по-ниското ниво не я изключва, тъй като HOMA-IR отразява само взаимодействието на кръвната захар и инсулина на гладно във feed-back връзка. Определянето само на HOMA-IR не е достатъчно за наличие на инсулинова резистентност. Наложително е изследване на серумния инсулин на гладно и на първи, втори и трети час след глюкозния стимул за проследяване динамиката на инсулиновата секреция в хода на диагностичния тест за захарен диабет орален глюкозен толерансен тест за обективизиране на хиперинсулинемия.

## I. 2 (B4. 2; B4. 3; B4. 4)

Захарен диабет тип 2 (ЗД Т2) представлява значим и нарастващ медицински, социален и икономически проблем, водещ до повишена сърдечно-съдова смъртност, влошено качество на живот и изисква огромен финансов ресурс. Пациентите със ЗД Т2 имат същия сърдечно-съдов риск, както хората с установена сърдечно-съдова болест (ССБ). Нещо повече, сърдечно-съдовият риск е налице дълги години преди изявата на заболяването и при поставяне на диагнозата около 50% от хората вече имат прояви на ССБ, дори мозъчно-съдовата болест, коронарната артериална болест или периферната съдова болест могат да бъдат причина за откриване на заболяването. Това изисква ЗД Т2 да се разглежда и лекува като сърдечно-съдово заболяване. Инсулиновата резистентност се разглежда като „сърцевинният дефект” на ЗД Т2 и ССБ.

Идентифициране на лицата с инсулинова резистентност е наложително за превенция на ССБ. Хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника е златният стандарт за измерване на инсулиновата чувствителност *in-vivo*, обаче, нейното приложение в клиничната практика е лимитирано от комплексната методология за нейното изпълнение. Прецизното определяне на инсулиновата чувствителност / инсулинова резистентност изисква специални знания и умения, време и средства, които са неприложими в ежедневната диагностична дейност и в популационни проучвания. За определянето на HOMA-IR е наложителна кръвна проба за плазмена глюкоза и серумен инсулин на гладно, а и според наши данни HOMA-IR не е надежден показател за инсулинова резистентност при пациентите с тип 2 захарен диабет и би трябвало да се прилага в предиабетното състояние и метаболитния синдром. Следователно, научният интерес е насочен към по-атрактивни и прости клинични методи.

Данните за показатели на инсулинова чувствителност са разнопосочни. Това е така, защото инсулиновата резистентност има мултифакторен произход, в който са включени генетични фактори и фактори на околната среда. Установените предиктори на инсулинова чувствителност са различни на базата на етническа принадлежност и клинична характеристика на лицата, географския район, където те живеят и стила на живот, включващ хранителни навици, физическа активност, консумация на алкохол и тютюнопушене. Ето защо няма универсално приети, а валидни за конкретна националност детерминанти на инсулинова чувствителност. Резултатите в представените статии показваха, че инсулиновата чувствителност на мъжете диабетици, изразена като количество метаболизирана глюкоза -  $M-4.761 \pm 3.428 \text{ mg/kg/min}$  е сигнификантно по-висока, сравнена с тази на жените диабетици –  $M-3.228 \pm 1.749 \text{ mg/kg/min}$  ( $p < 0.05$ ). При мъжкия пол инсулиновата чувствителност, измерена с кламп техника сигнификантно негативно корелираше с обиколката на талията, индекса на телесна маса, отношението талия/ханш, инсулина на гладно, кръвната захар на гладно, систоличното и диастолично артериално налягане, хомеостазния модел за оценка на инсулиновата резистентност

HOMA-IR и инсулин резистентния индекс на гладно FIRI. При женския пол инсулиновата чувствителност сигнификантно негативно корелираше с обиколката на талията, индекса на телесна маса, отношението талия/ханш, систоличното и диастолично артериално налягане, триглицеридите, атерогенния индекс триглицериди/HDL холестерол, пикочната киселина, инсулина на гладно, HOMA-IR и FIRI. При мъжете диабетици независими показатели на инсулинова чувствителност бяха обиколката на талията и диастоличното артериално налягане, определящи 60,4 % от вариацията ѝ. Чрез тези рутинни и достъпни показатели беше определено средно ниво на инсулиновата чувствителност, изразено като количество метаболизирана глюкоза  $M-4.761 \text{ mg/kg/min}$  със стандартно отклонение – 2.758 чрез алгоритъм:  $28.349 - [0.168 \times \text{обиколка талия (cm)}] - [0.07136 \times \text{диастолично артериално налягане (mm Hg)}]$ . При жените диабетици, обиколката на талията беше независим предиктор на инсулиновата чувствителност, определяща 50,5 % от вариацията ѝ. Чрез обиколката на талията беше определено средно ниво на инсулиновата чувствителност, изразено като количество метаболизирана глюкоза  $M-3.281 \text{ mg/kg/min}$  със стандартно отклонение-1.301 чрез алгоритъм:  $11.695 - [0,08242 \times \text{обиколка талия (cm)}]$ .

Определени бяха независими показатели на инсулинова чувствителност, които са напълно достъпни и лесно приложими и биха били от полза в рутинната клинична практика, давайки възможност на лекарите да идентифицират и своевременно лекуват пациентите с инсулинова резистентност за превенция на сърдечно-съдовия риск.

## II (B4. 5)

Алфа-липоевата киселина (Тиоктова киселина)-биологичен антиоксидант и натурален кофактор на митохондриалните дехидрогеназни комплекси е безопасно и доказано ефективно патогенетично лечение на симптомната диабетна полиневропатия. Алфа-липоевата киселина (АЛА), която се синтезира в черния дроб съществува в два различни енантиомера:биологично активен (R)-изомер и (S)-изомер, който е част от синтетична рацемична смес в много малки количества в биологичните тъкани. In-vitro проучванията показват, че R-(+)-АЛА може специфично да активира две важни молекули в инсулин рецепторната сигнална каскада - инсулин-рецепторен субстрат -1 протеин и фосфатидилинозитол 3-киназа с последващо увеличаване на глюкозното поемане чрез глюкозо-транспортната система в скелетните мускули и адипоцитите. Доказано е, че АЛА подобрява инсулиновата чувствителност в клетъчни култури от скелетни мускули, кардиомиоцити и 3T3L1 адипоцити. АЛА повишава инсулиновата чувствителност в животински модели на ЗД Т2 и инсулинова резистентност-затлъстяли и слаби Zucker плъхове.

Острото и хронично парентерално приложение на АЛА води до подобрене на глюкозното усвояване при пациенти със ЗД Т2. Jacob и сътр. (1995) са първите, които прилагат АЛА при ЗД Т2. Те провеждат първото клинично плацебо-контролирано проучване, което показва, че

острото парентерално (1000mg) приложение на АЛА води до сигнификантно увеличение на инсулин стимулираното глюкозно усвояване, повишаване на метаболитния клирънс на глюкозата и индекса на инсулинова чувствителност. Хроничното парентералното приложение на АЛА (500mg) в 500ml NaCl, 0.9% като дневни инфузии за 10 дни сигнификантно повишава метаболитния клирънс на глюкозата. Данните за ефекта на орално приложената АЛА върху периферната инсулинова чувствителност са оскъдни. Оралното приложение на АЛА (600 mg 2 пъти дневно за 4 седмици) води до сигнификантно увеличение на инсулиновата чувствителност, определена не с директния метод, а с венозен глюкозен толерансен тест с минимален модел анализ само при слабите пациенти със ЗД Т2. Четириседмичното орално приложение на АЛА в дози 600, 1200 и 1800 mg дневно не води до сигнификантно увеличение на инсулиновата чувствителност.

Представеното проучване е първото клинично проучване публикувано в научната литература, което демонстрира, че оралното приложение на алфа-липоева киселина в доза 1200 mg дневно за период от 4 седмици значимо увеличава периферната инсулинова чувствителност, определена със златния стандарт-хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза и индекс на инсулинова чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет, без значима разлика с инсулиновата чувствителност на лица с нормален глюкозен толеранс.

### III.1 (B4. 6)

През 1988 год. Gerald Reaven въвежда дефиницията за синдром X като съвкупност от фактори, които имат тенденция да се изявяват съвместно в един и същи индивид като един елемент предсказва появата и на други в по-късна възраст и които обуславят развитието на коронарна артериална болест. Тези фактори са резистентност към инсулин стимулираното глюкозно усвояване, нарушен глюкозен толеранс, хиперинсулинемия, високи триглицериди, нисък HDL холестерол и артериална хипертония. Той пръв предполага, че инсулиновата резистентност е в основата на синдрома, а останалите фактори са вторични, резултат от резистентността към инсулиновото действие. През 30-те години на XIX в. Himsowrth пръв подсказва идеята, че човешката болест би могла да бъде следствие от дефект в инсулиновото действие, която доказва своята правота и в наши дни. Много фактори, асоциирани с инсулиновата резистентност са установени в последните години. Те включват нарушения в метаболизма на глюкозата, пикочната киселина, липидите, хемодинамични и хемостатични промени. Компоненти на синдрома са централното затлъстяване, микроалбуминурия, хиперурикемия, нарушения в коагулацията и ендотелна дисфункция. В своята дълга история синдромът е обозначаван с различни наименования, отразяващи отделни аспекти от неговата същност, сред които-плуриметаболитен, дисметаболитен и метаболитен синдром-като съчетание от различни метаболитни нарушения; смъртоносен квартет



и тих секстет, обозначаващи високия риск от ССБ и внезапна сърдечна смърт; нов световен синдром-разкриващ високата му честота. Терминът "инсулин резистентен синдром" е актуален и до днес, отразявайки концепцията на повечето изследователи за инсулиновата резистентност като обединяващ фактор на сърдечно-съдовата съвкупност. Според други обаче, докато ролята на инсулиновата резистентност като ранен и значим дефект в патогенезата на тип 2 диабет не подлежи на съмнение, то значението ѝ като обединяваща патофизиология на метаболитния синдром подлежи на продължаващи изследвания. Честотата на метаболитния синдром в световен мащаб непрекъснато нараства и е особено висока при тип 2 захарен диабет. Чрез по-задълбочено анализирани патофизиологията на метаболитния синдром, лечението на рисковите фактори и сърдечно-съдовата прогноза на тези пациенти биха се подобрили, което бе и целта на представеното проучване.

Данните от литературата за обединяващ фактор на метаболитния синдром са в подкрепа на хипотезата, че повече от един патофизиологичен процес е в основата му. Значимостта на проблема се доказва и от това, че той е поставен за разрешаване в големи популационни проучвания при лица с инсулин резистентен синдром като Honolulu Heart Program, The Strong Heart Study, The Framingham Study. При някои от тях е направен отделен анализ за пациентите с тип 2 захарен диабет като липсват проучвания с директно определяне на инсулиновата чувствителност. Кламп техника за определяне на инсулиновата чувствителност е приложена при 50 индивида с нормален глюкозен толеранс. При различни етнически популации са установени различни патофизиологични фактори в основата на синдрома.

За изследване съвкупността на сърдечно-съдовите рискови фактори в представеното проучване бе приложен фактор анализ на Edwards. Тази статистическа техника демонстрира как компонентите на метаболитния синдром се отнасят един към друг и може да идентифицира един фактор или патофизиологичен процес, който обединява сърдечно-съдовата съвкупност. Фактор анализът излъчи четири фактора при пациентите с тип 2 захарен диабет. При двата пола също бяха установени четири фактора, които се различаваха помежду си.

При жените диабетици, те бяха интерпретирани като: Фактор 1: артериално налягане/телесно тегло/разпределение на мастна тъкан/инсулинова чувствителност/пикочна киселина фактор; Фактор 2: инсулинова чувствителност/липиди/кръвна захар фактор; Фактор 3: албуминурия/липиди фактор и фактор 4: инсулин/разпределение на мастна тъкан фактор. Имайки пред вид корелационната зависимост на компонентите с факторите и патофизиологичните механизми, които те разкриват, тези фактори биха могли да бъдат интерпретирани както следва: Фактор 1: артериална хипертония/централно затлъстяване/инсулинова резистентност/хиперурикемия фактор; Фактор 2: инсулинова резистентност/дислипидемия/хиперглицемия фактор; Фактор 3: албуминурия/дислипидемия фактор и фактор 4:

хиперинсулинемия/централно затлъстяване фактор. Прави впечатление, че инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза сигнификантно негативно корелираше с фактор 1 и 2, а инсулинът на гладно сигнификантно позитивно корелираше с фактор 4, т.е. инсулиновата резистентност, изразена като количество метаболизирана глюкоза и хиперинсулинемия корелираше с три фактора, които определяха 62.8% от вариацията на данните като фактор 3 определяше само 14.4%.

При мъжете диабетици, факторите бяха интерпретирани както следва: фактор 1: инсулинова чувствителност/телесно тегло/разпределение на мастна тъкан фактор; Фактор 2: липиди/кръвна захар/албуминурия фактор; Фактор 3: артериално налягане фактор и Фактор 4: липиди фактор. Имайки пред вид корелационната зависимост на компонентите с факторите и патофизиологичните механизми, които те разкриват, тези фактори биха могли да бъдат интерпретирани както следва: фактор 1: инсулинова резистентност/централно затлъстяване фактор; Фактор 2: дислипидемия/хипергликемия/албуминурия фактор; Фактор 3: артериална хипертония фактор и Фактор 4: дислипидемия фактор. Най-значимият фактор, обясняващ най-висок процент от вариацията на данните бе фактор 1, включващ инсулиновата резистентност и централното затлъстяване, докато артериалното налягане и серумните липиди самостоятелно корелираха съответно с фактор 3 и 4.

Фактор анализът разкри различни патофизиологични процеси в основата на метаболитния синдром. Инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като факторът, обединяващ сърдечно-съдовата съвкупност, особено при женския пол. Активно лечение на всички рискови фактори, с акцент върху инсулиновата резистентност е наложително за намаление сърдечно-съдовата смъртност на пациентите с тип 2 захарен диабет.

### III.2 (B4. 7; B4. 8)

Захарен диабет тип 2 е един от най-сериозните здравни проблеми на 21 век. Той е и значим социален и икономически проблем, водещ до влошен стил на живот, нарушена работоспособност и самочувствие, ранно инвалидизиране на хора в активна творческа възраст и огромни финансови разходи. ЗД Т2 е водеща причина за смърт от ССБ. Приблизително 70-80% от хората, страдащи от това заболяване умират от разноликите й клинични прояви. Тези цифри нарастват застрашително, имайки пред вид епидемично увеличаващата се честота на ЗД Т2 и недиагностицираните случаи.

Когато ние поставим диагнозата на захарния диабет, затлъстяването, артериалната хипертония, дислипидемията, са вече налице. Те са просто различните лица на едно и също заболяване. Добре известно е, още преди повече от 100 години, че тези състояния се изявяват съвместно в един и същи индивид. Съвкупността от рискови фактори за ССБ води до откриването на уникално патофизиологично състояние, наречено „метаболитен синдром“. Метаболитният синдром (MetS) е дефиниран като

констелация от кардиометаболитни рискови фактори, които асоциират с повишен риск от ССБ и ЗД Т2. Връзката между MetC и ЗД Т2 е дори по-силна от тази със ССБ. Много хора с MetC, вече имат ЗД Т2. При тези, които са с MetC, но нямат ЗД Т2, рискът от развитието му е особено висок. ЗД Т2 е задължителен компонент на MetC в първата официална дефиниция на синдрома на Световната Здравна Организация (СЗО).

През април 2005 г., Международната Диабетна Федерация (МДФ) създаде консенсусна дефиниция на MetC с прости и лесно изпълними не само в големи епидемиологични проучвания, но и в рутинната клинична практика диагностични критерии. Тя изтъква ролята на централното затлъстяване като задължителен компонент на синдрома и въвежда различни разграничителни нива за обиколката на талията като маркер на централното затлъстяване според етническата принадлежност.

Данните за честотата и характеристиката на MetC и индивидуалните кардиометаболитни рискови фактори са противоречиви и зависят от много фактори, сред които приложената дефиниция, разграничителните нива за компонентите на MetC, етническата принадлежност, възраст и пол на изследваната популация. Няма съмнение, обаче, че синдромът на повишения кардиометаболитен риск поражда все повече хора по света. Редица проучвания разкриват честота на MetC при ЗД Т2 70-95%. Имайки пред вид значимостта на MetC като състояние на повишен сърдечно-съдов риск, оценката на кардиометаболитните фактори е първата и решителна крачка към целта за подобряване сърдечно-съдовата прогноза на пациентите със ЗД Т2.

Представените клинични проучвания оценяват характеристиката на метаболитния синдром при една и съща група пациенти с тип 2 захарен диабет според първата официална дефиниция на синдрома на СЗО и най-често прилаганата в клиничната практика и научни изследвания дефиниция на МДФ. В тези проучвания се тества хипотезата дали пациентите с тип 2 захарен диабет и MetC са с инсулинова резистентност, която се приема а priori в дефиницията на СЗО и дали дефиницията на МДФ за MetC може да идентифицира индивидите с инсулинова резистентност.

Процентното съотношение на пациентите с MetC беше сходно като по-висок бе процентът от жените с MetC и според двете дефиниции. Имаше известна разлика в характеристиката на компонентите на MetC, което се обяснява с различните задължителни критерии, броя и съдържанието на компонентите и различните им разграничителни нива. Дислипидемията бе най-честият сърдечно-съдов рисков фактор според дефиницията на СЗО, а артериалната хипертония според дефиницията на МДФ. На четвърто място след затлъстяването бе микроалбуминурията, включена като компонент на MetC в дефиницията на СЗО. Артериалната хипертония бе на първо място при женския пол и според двете дефиниции. Дислипидемията бе най-честият компонент на MetC при мъжкия пол, но докато според дефиницията на СЗО хипертриглицеридемията бе най-честото липидно нарушение, то според дефиницията на МДФ такова бе ниският HDL холестерол. Инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана

глюкоза бе сигнификантно по-ниска при лицата с MetC в сравнение с тази на лицата без MetC и контролна група лица с нормален глюкозен толеранс. Тези данни подкрепят становището, че инсулиновата резистентност е налице при пациентите със ЗД Т2, което се приема в дефиницията на СЗО, но и показват, че дефиницията за метаболитен синдром на МДФ също може да идентифицира лицата с инсулинова резистентност.

### III.3 (B4. 9; B4. 10)

Метаболитен синдром според дефиницията на МДФ беше установен при 76.5% от представителна група пациенти със ЗД Т2 от цялата страна, хоспитализирани в Клиника по диабетология на УСБАЛЕ "Акад. Иван Пенчев" (82% жени, 70.9% мъже). Проучвания, осъществени в страни от Европа, с подобни на България климатични, географски и хранителни навици условия, като Испания и Италия, включващи пациенти със ЗД Т2 с подобна средна възраст, като тези в представеното проучване, са установили сходна честота на MetC 75.6-77%. Прилагайки дефиницията на МДФ за MetC при същия брой пациенти със ЗД Т2, студия от Великобритания е показала честота на MetC при жените 94.8%, а при мъжете 91.7%. Това потвърждава важната роля на факторите на околната среда за развитието на MetC.

Жените с MetC бяха значимо по-млади от тези без MetC, а мъжете с MetC бяха със сигнификантно по-малка давност на ЗД в сравнение с мъжете без MetC и жените с MetC. От друга страна, не съществуваше сигнификантна разлика в продължителността на диабета между жените с и без MetC. Този факт е в подкрепа на концепцията за по-ранната поява на кардиометаболитните рискови фактори преди клиничната диагноза на диабета да бъде поставена. Налага се изводът, че скрининг за MetC би трябвало да се прави на всички лица с повишен риск за развитие на ЗД Т2.

С всички 5 компонента на синдрома бяха 37.5% от пациентите с MetC. Разглеждайки всички пациенти със ЗД Т2, честотата на централното затлъстяване, изразено чрез обиколката на талията бе както тази на MetC-76,8%, докато като индивидуален рисков фактор то бе налице само при 12.2% от пациентите без MetC. Този факт е в подкрепа на хипотезата за централното затлъстяване като обединяващият фактор на MetC. Сравнявайки жените и мъжете с MetC, не бе установена статистически значима разлика в индекса на телесна маса между двата пола, такава съществуваше в обиколката на талията, която бе значимо по-голяма при мъжкия пол. Това потвърждава ролята на обиколката на талията, а не на индекса на телесна маса като маркер за централно затлъстяване.

Най-честият кардиометаболитен рисков фактор, изключвайки централното затлъстяване като задължителен компонент на синдрома, беше артериалната хипертония (75.1%). Тя бе на първо място при жените с MetC (84.9%) и на второ при мъжете с MetC (63.4%). По-висока е била честотата на артериалната хипертония при жените диабетици в сравнение с мъжете като цяло и при възрастова група подобна на тази в представеното проучване по данни на Борисова и сътр. Артериалната

хипертония бе и факторът с най-висока честота сред пациентите без MetC. Разглеждайки всички пациенти, честотата на артериалната хипертония бе 66.3%, като изолирана систолна хипертония беше налице при 11% от тези пациенти, само жени. Съчетанието на артериална хипертония и ЗД Т2 значимо увеличава риска от ССБ. Имайки пред вид данните за честотата на артериалната хипертония при пациентите със ЗД Т2, се налага своевременно и ефективно антихипертензивно лечение.

Ниският HDL холестерол бе на второ място по честота (63.5%) при пациентите с MetC и при всички пациенти със ЗД Т2 (55.4%). Той бе най-честият кардиометаболитен рисков фактор при мъжете с MetC (76.9%). Високите триглицериди бяха на трето място в двете групи-при пациентите с и без MetC. Повишени триглицериди бяха установени при 62.5% от пациентите с MetC и при 53.7% от всички пациенти. Трябва да се подчертае, че нито една от жените без MetC имаше повишени триглицериди, което е в подкрепа на хипотезата, че този кардиометаболитен рисков фактор по-обичайно се съчетава с другите, отколкото да съществува самостоятелно. Комбинираната дислипидемия (високи триглицериди, нисък HDL холестерол) бе с най-ниска честота при пациентите с MetC и всички пациенти със ЗД Т2.

Инсулиновата чувствителност на пациентите с MetC, изразена като количество метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника и индекса на инсулинова резистентност HOMA-IR бе сигнификантно по-ниска от тази на пациентите без MetC и на контролна група лица с нормален глюкозен толеранс.

При пациентите със ЗД Т2 бяха установени множество кардиометаболитни рискови фактори и сърдечно-съдовата прогноза на тези хора зависи от комбинацията на тези фактори, която е много по-силна от простото им сумиране. Скрининг за метаболитен синдром би трябвало да се прави при всички пациенти със ЗД Т2 и при всички лица с повишен риск за развитие на ЗД Т2. Лечение на всички рискови фактори е наложително за намаление на глобалния кардиометаболитен риск.

#### IV (B4. 11; B4. 12)

Ранен белег на атеросклерозата е хипертрофията на артериалната стена. Дебелината на интима-медия (IMT) на общата каротидна артерия (ССА) е на настоящия етап най-добре проученият сонографски маркер за ранни атеросклеротични лезии на съдовата стена. Установено е, че повишената дебелина на интима-медия на каротидната артерия (CIMT) в по-голяма степен от диаметъра на лумена е предиктор за сърдечно-съдов риск. Двумерната ултразвукова диагностика на CIMT е утвърдена като верифицираща техника в клиничните проучвания за атеросклероза и за оценка ефекта на терапевтичните интервенции върху съдовата стена от Американската администрация за храна и лекарства. Мащабни популационни проучвания разкриват значението на CIMT за оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови инциденти-миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и сърдечна смърт. Дебелината на интима-медия на

каротидната артерия е предиктор за сърдечно-съдов риск, както при по-млади (< 50 г), така и при по-възрастни хора. Повишената CIMT асоциира с повишена честота на сърдечно-съдови усложнения и при високорискови пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори и съществуваща атеросклероза. Установени са 64 сърдечно-съдови инцидента като CIMT е независим от съществуващите рискови фактори и фамилната обремененост за ССБ, предиктор за тези инциденти. Захарен диабет тип 2 е еквивалент на исхемична болест на сърцето и ССБ и пациентите са с четирикратно по-висок сърдечно-съдов риск. Инсулиновата резистентност и повишената CIMT са доказани сърдечно-съдови рискови фактори. Следователно е обосновано да се установи дали има корелация между дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия (IMT-ССА) и инсулиновата чувствителност при пациенти със ЗД Т2.

Данните за асоциацията между инсулиновата чувствителност, респективно инсулинова резистентност и дебелината на интима-медия на каротидната артерия са противоречиви, което се определя главно от характеристиката на изследваните лица и в голяма степен от метода за определяне на инсулиновата чувствителност. Като верифицираща техника за CIMT в клиничната практика и изследователска дейност е утвърдена двуизмерната ултразвукова диагностика с висока разделителна способност в реално време като лесно достъпен, изпълним и прецизен неинвазивен *in-vivo* метод. Различни са способите, обаче, за определяне на инсулиновата чувствителност. В малко проучвания е приложен директния метод с определяне на количеството метаболизирана глюкоза (M) поради трудоемкостта и сложността на кламп техниката. По-често са прилагани индексите на инсулинова чувствителност-серумен инсулин, количествен индекс на инсулинова чувствителност (QUICKI), HOMA-IR.

В представеното проучване бе извършено директно определяне на инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M). Инсулин резистентните пациенти имаха сигнификантно по-висока IMT и на двете каротидни артерии в сравнение с тези на инсулин чувствителните пациенти и лицата с нормален глюкозен толеранс. Множественият линеарен регресионен анализ с IMT на лявата каротидна артерия (CCAL) като зависим показател и известните сърдечно-съдови рискови маркери-инсулинова чувствителност, възраст, давност на захарния диабет, индекс на телесна маса, обиколка на талия, систолично и диастолично артериално налягане, общ и LDL холестерол, показали значима корелационна зависимост с IMT-ССА, разкри като независим предиктор на CIMT при мъжете диабетици инсулиновата чувствителност, която самостоятелно определяше 38.5 % от вариацията ѝ. Установена бе зависима от пола асоциация между инсулиновата чувствителност и CIMT. Единствената разлика между двата пола беше давността на захарния диабет, която бе значимо по-голяма при жените диабетици, но не показва корелация със CIMT, докато при мъжете диабетици бе налице такава. Асоциацията между M и CIMT при тях, обаче, бе независима от давността на захарния диабет, поради което се прие, че полът е фактор, който

повлиява асоциацията между инсулиновата чувствителност и CIMT. В Япония при лица със ЗД Т2 на подобна средна възраст-54 години с изследваните в представеното проучване диабетици, инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника и изразена с индекса на инсулинова чувствителност е независим предиктор за IMT на каротидната и феморална артерия. Инсулиновата чувствителност определя 34.7% от вариацията на CIMT при множествен регресионен анализ с участието на традиционни сърдечно-съдови рискови фактори и е независим фактор за развитие на атеросклероза при ЗД Т2. При новооткрити диабетици, CIMT сигнификантно корелира с HOMA-IR, отношението талия/ханш, триглицеридите, общият холестерол, инсулинът на гладно и C реактивен протеин като възрастта и полът не са фактори, повлияващи тази асоциация.

В проучване при родственици по първа линия на диабетици тип 2, без захарен диабет, но с различна степен на глюкозен толеранс (нормален глюкозен толеранс, нарушена кръвна захар на гладно и нарушен глюкозен толеранс) инсулиновата чувствителност, измерена с хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) значимо корелира със CIMT, но не е самостоятелен предиктор. Четири фактора, сред които M, бялата кръвна картина, обиколката на талията и диастоличното артериално налягане определят по-нисък процент от вариацията на CIMT-33.7% в сравнение с данните в представеното проучване, при които предикторът е един. Инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза, а не серумният инсулин асоциира с ранна атеросклероза при роднини на диабетици, които са без захарен диабет и с нормално артериално налягане. Подобна констатация се потвърждава и при клинично здрави лица на средна възраст 58 години, при които проинсулинът на гладно, инсулинът и C-пептидът асоциират с IMT, но тази асоциация е зависима от индекса на телесна маса.

Представените данни показваха, че инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като значим фактор за повишената дебелина на интима-медия на каротидната артерия при пациенти с тип 2 захарен диабет. Пациентите с ниска инсулинова чувствителност имаха повишена дебелина на каротидната интима-медия и би трябвало да бъдат третирани като лица с повишен сърдечно-съдов риск и своевременно лекувани. Инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза бе независим предиктор на дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия при мъжете диабетици.

#### V. 1 (B4. 13; B4. 14; B4. 18)

Метаболитният синдром определя повишен риск от ЗД Т2 и ССБ. Инсулиновата резистентност с компенсаторна хиперинсулинемия е водещият патогенетичен механизъм за развитие на ЗД Т2 и според повечето изследователи, а и според наши данни, сърцевинният дефект, обединяващ съвкупността от кардиометаболитни рискови фактори-висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония, които

водят до повишен риск от ЗД Т2 и ССБ. Механизмът, отговорен за превенция на диабета и ССБ е свързан с намаление на инсулиновата резистентност.

Метформин е медикамент на първи избор в терапевтичната стратегия на ЗД Т2, защото повлиява водещия патогенетичен дефект и намалява сърдечно-съдовия риск. Метформин намалява инсулиновата резистентност и риска от диабет и при лица с нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно. По-малко е известно за ефекта на метформин върху инсулиновата резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс.

В представеното отворено проспективно едногодишно наблюдателно клинично проучване бе изследван ефекта на метформин върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия, които са високорискова група за развитие на ЗД Т2 и ССБ.

Резултатите показаха, че ефектът на метформин върху хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност се засилва с продължителността на лечение. Намалението на инсулина на гладно настъпи на 6 месец, промяната бе значима до края на едногодишното наблюдение и бе по-изразена в сравнение с 6 месец. Ефектът на метформин върху инсулиновата секреция на 1 и 2 час след глюкозния стимул настъпи на 3 месец и продължи до края на едногодишния период като намалението бе значимо и в сравнение с 3 месец. Физиологично, глюкозостимулираната инсулинова секреция в хода на орален глюкозен толерансен тест (ОГТТ) се състои от преходна първа фаза на 30-60 мин, т. нар. пик на инсулинова секреция, когато тя се увеличава 5-6 пъти и продължителна втора фаза на инсулинова секреция на 60-120 мин, когато тя се увеличава 2-3 пъти. Инсулиновата секреция намалява след това, за да достигне изходното ниво на 180 мин. Според имунорадиометричното определяне на серумния инсулин, приложено и в представеното проучване (Insulin IRMA kit, Immunotech, Beckman Coulter), нивата на серумния инсулин при клинично здрави хора са както следва: 0 мин.  $8.8 \pm 3.1$ , 60 мин.  $44.4 \pm 14.1$ , 120 мин.  $17.6 \pm 7.2$  mIU/l (средни  $\pm$ SD). В края на едногодишното лечение, динамиката на инсулиновото освобождаване в хода на ОГТТ наподобяваше физиологичната инсулинова секреция след глюкозния стимул.

За определяне на инсулиновата чувствителност/инсулинова резистентност бе приложен най-широко използвания хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR, който и според наши данни е надежден индекс в предиабетното състояние и метаболитен синдром, количествения индекс на инсулинова чувствителност QUICKI и отношението глюкоза/инсулин G/I. Ефектът на метформин върху инсулиновата резистентност, изразена с хомеостазния модел настъпи на 6 месец от лечението и бе значим и по-изразен в края на едногодишното наблюдение в сравнение с бм. Установено бе значимо увеличение на QUICKI на 3 месец от лечението с метформин, продължаващо до края на лечението, което означава увеличена инсулинова чувствителност.



Увеличената инсулинова чувствителност бе изразена и с отношението G/I, както на гладно, така и на първи, втори и трети час след глюкозния стимул.

Лицата с нормален глюкозен толеранс се вълнуваха от това как ще се отрази лечението с метформин върху нивото на кръвната захар, дали няма да има риск от хипогликемия, имайки пред вид, че това е медикамент за лечение на ЗД Т2. Клинично се потвърди антихипергликемичния и нехипогликемичен ефект на метформин и при лица с нормален глюкозен толеранс. Метформин намали плазмената глюкоза на гладно на 3 месец от лечението като ефектът продължи до края на годината и бе по-изразен в сравнение с 3 месец без да се достига до хипогликемични стойности. Не се установи значимо намаление на плазмената глюкоза на 1 и 2 час след глюкозния стимул.

Проучвания при популации от различни континенти показват, че метформин подобрява инсулиновото действие при лица с нормален глюкозен толеранс, инсулинова резистентност и метаболитен синдром, независимо от продължителността на лечение и приложената доза, използвайки различни индекси на инсулинова чувствителност. Представеното проучване демонстрира ефекта на метформин върху инсулиновата резистентност прилагайки изследване както на инсулиновата секреция в динамика, така и на индексите на инсулинова чувствителност НОМА-IR, QUICKI и G/I.

#### V. 2 (B4. 15; B4. 16; B4. 17; B4. 18)

Метаболитният синдром води до различни сърдечно-съдови усложнения като коронарна артериална болест, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, аортна стеноза, левокамерна хипертрофия, периферна съдова болест, мозъчен инсулт, което го обозначава като синдром на повишения кардиометаболитен риск. Честотата на ЗД Т2 и ССБ нараства с епидемични пропорции и засяга все повече млади и в активна възраст хора, поради което превенцията на тези заболявания е стратегическа цел на здравните системи в целия свят, значима част от която е лечението на МетС. Няма дефинирано лечение на синдрома освен повлияване на сърдечно-съдовите рискови фактори-инсулинова резистентност, висцерално затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония, хипергликемия. Дори при индивиди с генетична предиспозиция към развитие на ЗД Т2, факторите на околната среда могат да повлияят развитието на диабета. Доказано е, че промяната в стила на живот включваща диета, физическа активност и намаление на телесното тегло е първата и най-важна стъпка за диабетната превенция, но при индивиди, непостижали желания резултат, добавянето на медикаментозно лечение е възможният избор.

Метформин е утвърден като първа стъпка в лечението на ЗД Т2, защото напълно удовлетворява целите на лечение на захарния диабет-добър гликемичен контрол и намаление на сърдечно-съдовия риск. Той е единственият антидиабетен медикамент, който подобрява прогнозата като първичен краен изход на хората с това заболяване в рандомизирано

контролирано проучване (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Метформин намалява риска от диабет при лица с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс. На настоящия етап метформин е един от главните терапевтични избори при синдрома на поликистозни яйчници, чиято отличителна черта е инсулиновата резистентност, определяща по-висока честота на метаболитния синдром и повишен сърдечно-съдов риск. Метформин намира приложение и в лечението на неалкохолната чернодробна стеатозна болест, която се разглежда като компонент на МетС. Пред вид кардиометаболитните протективни ефекти на метформин извън глюкозния контрол в последните години научният и клиничен интерес е насочен и към приложението му при лица с метаболитен синдром и нормален глюкозен толеранс. Данните за ефекта му върху различните сърдечно-съдови рискови фактори са разнопосочни, незаключителни и налагат продължаващи изследвания.

В представените проучвания бе изследван ефекта на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори-висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия, които представляват високорискова група за развитие на ЗД Т2 и ССБ. Те бяха в млада и средна възраст, под 60 години, социално активни хора. Най-честото им оплакване бе увеличението на телесно тегло. При някои от тях то бе значимо - между 10 и 30 кг за кратък период от време до една година, други съобщаваха за постепенно увеличение на телесното тегло до 50 кг за по-дълъг период. Много от тях съобщаваха за епизоди на тремор, повишено изпотяване и сърцебиене на гладно или след прием на захар или въглехидратна храна, други-за тахикардия в покой, отоци на крайниците или немотивирана нервност. Някои жени имаха оплаквания от нередовен менструален цикъл и/или невъзможност за забременяване.

Широкомащабното проспективно мултицентрово проучване за превенция на диабета Diabetes Prevention Program (DPP) подчертава значението на промяната в стила на живот, включваща диета и физическа активност за намалението на телесното тегло и честотата на диабета при лица със затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс. Ползата от промяната в стила на живот е по-голяма при лица над 60 годишна възраст и тези с фамилна анамнеза за диабет, хипертония и затлъстяване. Преди включване в проучванията всички участници бяха прилагали различни диетични режими и интензивна физическа активност с временен или незадоволителен резултат върху телесното тегло.

Има студии, които показват, че ефектът на метформин върху телесното тегло и честотата на диабета е най-голям при лица под 60 годишна възраст като тези в представените проучвания. Установено бе, че поне 6 месеца са необходими за изява на сигнификантен ефект на метформин върху телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията. Намалението на телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията продължи до края на наблюдението и в края на едногодишния период на лечение не бе по-изразен в сравнение с 6 месец. Значим ефект

на метформин върху индекса на телесна маса е наблюдаван на 6 месец от лечението при лица със затлъстяване и хиперинсулинемия на възраст от 9 до 17 години, но добавен към индивидуална диета и физическа активност.

В двете проучвания средното намаление на телесното тегло на 6 месец съответно 7.7 и 7.2 кг и след 1 година 12.1 и 11.7 кг бе по-голямо от описаното в DPP както от приложението на метформин, така и от промяна в стила на живот съответно 2.1 и 5.6 кг на 6 месец, което фаворизира промяната в стила на живот. Интензивната диета и 150 мин физическа активност на седмица в DPP, обаче, водят до редуция на телесното тегло с 6.8 кг на първата година. Редукцията на телесното тегло на лицата в представените проучвания е подобна на тази на жени с нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия в проучване в Ню Йорк съответно 7.5 кг на 6 месец и 10.7 кг на 1 година, но при приложението на метформин с въглехидратно модифицирана хипокалорична диета.

Наблюдавано бе, че намалението на телесното тегло е толкова по-изразено, колкото по-високи бяха изходните нива на теглото, индекса на телесна маса, обиколката на талията, инсулина на гладно и на 2 час след глюкозния стимул и HOMA-IR. Максималната редуция на тегло на 6 месец бе с 20 кг, а на първата година с 22 кг. Минималната редуция на тегло на 6 месец беше с 2 кг, а на 1 година с 4 кг.

Проучванията показаха, че метформин би могъл да бъде терапевтична алтернатива на метаболитния синдром, тъй като той не само повлиява инсулиновата резистентност и висцералното затлъстяване-двата най-дискутирани патогенетични дефекта на синдрома, но и повлиява дислипидемията и артериалната хипертония. LDL холестеролът и триглицеридите бяха сигнификантно намалени на 9 месец от лечението с метформин, а HDL холестеролът на 1 година от лечението.

Изводите за клиничната практика са, че при лица с метаболитен синдром, при които е включено лечение с метформин пред вид установена инсулинова резистентност и хиперинсулинемия е уместно да не се избързва с включването на класическите липидопонижаващи медикаменти като статини и фибрати, а да се проследи ефекта на метформин, освен в случаите, когато нивата на липидите са значимо повишени. В края на проучванията лицата, които приемаха медикаменти за дислипидемия преустановиха тяхната употреба. Трябва да се има пред вид и ефекта на метформин върху систоличното и диастолично артериално налягане, който настъпи на 9 месец от лечението, особено при хората на лечение с антихипертензивни медикаменти, което позволи редуциране на броя на медикаментите, а при някои пациенти и преустановяване на техния прием.

Лицата с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия са високорискова популация за тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест, което прави лечението на кардиометаболитните рискови фактори задължително. Обичайно затлъстяването се лекува с интензивна диета и регулярна физическа активност, дислипидемията с липидопонижаващи медикаменти, най-често статини и фибрати, хипертонията с антихипертензивни медикаменти. Много често човекът с

метаболически синдром приема голям брой медикаменти, което психологически и финансово го притеснява.

Представените проучвания показваха, че лечението с метформин самостоятелно, без интензивна диета и физическа активност, намалява кардиометаболитните рискови фактори като инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония и подкрепят хипотезата, че метформин би могъл да бъде терапевтичен избор и за лечение на хората с метаболически синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия за превенция на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдовата болест.

## **ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН НАУЧЕН И НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР**

I.1.1. Установено е, че индексите на инсулинова чувствителност, респ. инсулинова резистентност хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR, инсулин резистентен индекс на гладно FIRI и отношението глюкоза/инсулин G/I не отразяват реално инсулиновата резистентност при сравнение между лица с нормален глюкозен толеранс и пациенти с тип 2 захарен диабет.

I.1.2. Показано е, че отношението глюкоза/инсулин G/I има стойност при индивиди, при които кръвната захар и инсулина се покачват симултанно.

I.1.3. Установено е, че асоциацията между инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза със златния стандарт хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и хомеостазния модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR е зависима от инсулина на гладно, индекса на телесна маса, обиколката на талията и отношението талия/ханш. HOMA-IR не отразява реално инсулиновата чувствителност при хиперинсулинемия и централно затлъстяване.

I.1.4. Определено е разграничително ниво за инсулинова резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване на широко използвания в научните изследвания и клинична практика хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR и е обоснована необходимостта от провеждане на орален глюкозен толерансен тест с проследяване динамиката на инсулиновата секреция за установяване на хиперинсулинемия на гладно и/или след глюкозния стимул, което налага терапевтичното ѝ повлияване за превенция на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдова болест.

I.2.1. Установяване на негативна корелационна зависимост на инсулиновата чувствителност измерена с директния метод мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника с обиколката на талията, индекса на телесна маса, отношението талия/ханш, инсулина на гладно, кръвната захар на гладно, систоличното и диастоличното артериално

налягане, хомеостазния модел за оценка на инсулиновата резистентност HOMA-IR и инсулин резистентния индекс на гладно FIRI при мъжете диабетици и с обиколката на талията, индекса на телесна маса, отношението талия/ханш, систоличното и диастолично артериално налягане, триглицеридите, атерогенния индекс триглицериди/HDL холестерол, пикочната киселина, инсулина на гладно, HOMA-IR и FIRI при жените диабетици.

I.2.2. Представяне на алгоритми на базата на множествен линеарен регресионен анализ за определяне на инсулиновата чувствителност чрез лесно измерими и напълно достъпни в рутинната клинична практика показатели като обиколката на талията при жените диабетици и обиколката на талията и диастоличното артериално налягане при мъжете диабетици за идентифициране и своевременно лечение на инсулин резистентните пациенти за превенция на сърдечно-съдовия риск.

I.2.3. Изтъкната е ролята на обиколката на талията като независим показател на инсулинова чувствителност при жените диабетици.

II. Установено е, че алфа-липоевата киселина при перорално 4 седмично лечение в доза 1200 мг дневно подобрява инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза и индекс на инсулинова чувствителност прилагайки златния стандарт хиперинсулинемична еугликемична кламп техника, което разкрива още една терапевтична перспектива за приложението ѝ при пациентите със захарен диабет освен като средство за специфично патогенетично лечение на диабетната полиневропатия.

III.1. Дефиниране чрез фактор анализ на специфични за нашата страна кардиометаболитни рискови фактори в основата на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет, сред които инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като обединяващият патофизиологичен фактор на синдрома, особено при женския пол и обуславяне необходимостта от лечение на всички рискови фактори с акцент върху инсулиновата резистентност.

III.2. Определена е характеристиката на кардиометаболитните рискови фактори на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет според първата официална дефиниция на синдрома на Световната Здравна Организация и най-често прилаганата дефиниция на Международната Диабетна Федерация.

III.2.3. Установена е приложимостта на дефиницията за метаболитен синдром на Международната Диабетна Федерация за идентифициране на индивиди с инсулинова резистентност, прилагайки директния метод за

определянето ѝ хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и най-често прилаганият индекс на инсулинова резистентност HOMA-IR.

III.3. Определена е честотата и характеристиката на метаболитния синдром според дефиницията на Международната Диабетна Федерация на представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет, които утвърждават представата за захарен диабет тип 2 като еквивалент на сърдечно-съдово заболяване и обосновават необходимостта от скрининг за метаболитен синдром и лечение на всички рискови фактори за намаление на глобалния кардиометаболитен риск.

IV.1. Установена е негативна корелационна зависимост между дебелината на интима медия на общата каротидна артерия, измерена с референтния метод двуизмерна ултрасонография и инсулиновата чувствителност, определена със златния стандарт еугликемична хиперинсулинемична кламп техника.

IV.2. Показано е, че инсулиновата резистентност може да се разглежда като независим предиктор на дебелината на интима медия при мъжете диабетици.

V.1.1. При лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия, представляващи високорискова популация за развитие на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест е установено, че метформин възстановява физиологичната динамика на инсулиновата секреция като намалява хиперинсулинемията на гладно и на 1, 2 и 3 час след глюкозния стимул в хода на орален глюкозен толерансен тест и намалява инсулиновата резистентност. Ефектът на метформин върху хиперинсулинемията и инсулинова резистентност се засилва с продължителността на лечение.

V.1.2. При лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия е показано, че лечението с метформин не води до хипогликемия, което потвърждава неговия антихипергликемичен и нехипогликемичен ефект и при хора с нормално ниво на кръвната захар.

V.1.3. Обоснована е необходимостта от провеждане на орален глюкозен толерансен тест с изследване на инсулиновата секреция при лица с метаболитен синдром и при установяване на хиперинсулинемия на гладно и/или след глюкозния стимул, метформин би могъл да бъде медикамент на избор за намаление на кардиометаболитните рискови фактори и за превенция на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдова болест.

V.2.1. Установен е значим ефект на метформин върху телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията при едногодишно лечение, като ефектът е най-изразен на 6 месец от лечението.

V.2.2. Показано е, че ефектът на метформин върху телесното тегло е толкова по-изразен, колкото по-високи са изходните стойности на теглото, индекса на телесна маса, обиколката на талията, инсулинът на гладно и на 2 час след глюкозния стимул и НОМА-IR. Намалението на телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията не е зависимо от пола, възрастта, нивото на серумните липиди и артериалното налягане.

V.2.3. Установено е, че метформин намалява нивото на LDL холестерола и триглицеридите на 9 месец от лечението и покачва нивото на HDL холестерола на 1 година от лечението, което трябва да се има пред вид при пациентите, които приемат липидопонижаващи медикаменти като статини и фибрати.

V.2.4. Установено е, че метформин намалява систоличното и диастолично артериално налягане на 9 месец от лечението, което трябва да се има пред вид при пациентите, приемащи антихипертензивни средства.

V.2.5. Доказан е ефект на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори-инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия, които представляват високорискова популация за развитие на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест, което разкрива нов хоризонт за приложението му извън утвърденото му приоритетно място в лечението на захарен диабет тип 2.

## БИБЛИОГРАФИЯ

B4. 1. П. Каменова, Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска. Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника. Ендокринология 2004; 9(2): 81-88.

P. Kamenova, D. Koev, G. Kirilov, L. Dakovska. Clinical application of indices of insulin sensitivity as surrogate measures of hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique. Endokrinologia 2004; 9(2): 81-88.

B4. 2. П. Каменова. Показатели на инсулинова чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет. Ендокринология 2005; 10(3): 154-162.

P. Kamenova. Determinants of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologia 2005; 10(3): 154-162.

B4. 3. **P. Kamenova**. Waist circumference-predictor of insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Rio De Janeiro, Brazil, November 8-12, 2008. Editors Amelio Godoy-Matos, John Wass, Medimond International Proceedings, Medimond SR1, Bologna, Italy, ISBN-13: 978-8875874728 (Jan, 2010), pp. 309-312.

B4. 4. **Petya Kamenova**. Surrogate measures of insulin sensitivity useful in clinical practice. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences 2017 February; 5(2): 086-092. **IF 1.257**

B4. 5. **Petya Kamenova**. Improvement of insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus after oral administration of alpha-lipoic acid. Hormones, 2006, 5(4): 251-258. **IF 2.097**.

B4. 6. **П. Каменова**. Фактор анализ на компонентите на метаболитния синдром при тип 2 захарен диабет. Ендокринология 2005; 10(4): 218-227.

**P. Kamenova**. Factor analysis of the components of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. Endokrinologia 2005; 10(4): 218-227.

B4. 7. **П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов**. Характеристика на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. Ендокринология 2004; 9(3): 163-170.

**P. Kamenova, D. Koev, L. Dakovska, G. Kirilov**. Characteristics of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologia 2004; 9(3): 163-170.

B4. 8. **П. Каменова**. Клинична приложимост на дефиницията за метаболитен синдром на Международната Диабетна Федерация при пациенти с тип 2 захарен диабет. Ендокринология 2006; 11(3): 161-169.

**P. Kamenova**. Clinical applicability of the definition for metabolic syndrome of the International Diabetes Federation in type 2 diabetic patients. Endokrinologia 2006; 11(3): 161-169.

B4. 9. **Петя Каменова**. Честота и характеристика на кардио-метаболитните рискови фактори при пациенти с тип 2 захарен диабет. Ендокринология 2008; 13(3): 143-154.

**P. Kamenova**. Prevalence and characteristics of cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologia 2008; 13(3):143-154.

B4. 10. **Kamenova P**. Cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus according to the definition for metabolic syndrome of International Diabetes Federation. Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences 2018 September; 6(9): 316-326. **IF 1.325**



B4. 11. **Петя Каменова**, Ангел Маринчев. Зависимост между дебелината на интима-медия на общата каротидна артерия и инсулиновата чувствителност при тип 2 захарен диабет. *Ендокринология* 2008; 13(4): 172-182.

**P. Kamenova**, A. Marinchev. Relationship between common carotid artery intima-media thickness and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologia* 2008; 13(4):172-182.

B4. 12. **P. Kamenova** and A. Marinchev. Common carotid artery intima media thickness is associated with insulin resistance in type 2 diabetic patients. Proceedings of the 13<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Rio De Janeiro, Brazil, November 8-12, 2008. Editors Amelio Godoy-Matos, John Wass, Medimond International Proceedings, Medimond SR1, Bologna, Italy, ISBN-13: 978-8875874728 (Jan, 2010), pp. 305-308.

B4. 13. **Каменова П.**, Кирилов Г., Атанасова И. Ефект на метформин върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия. *Ендокринология* 2013; 3: 141-150.

**Kamenova P.**, Kirilov G., Atanasova I. Effect of metformin on insulin secretion and insulin resistance in persons with metabolic syndrome, normal glucose tolerance and hyperinsulinemia. *Endokrinologia* 2013; 3:141-150.

B4. 14. **Kamenova P**, Atanasova I and Kirilov G. Metformin improves insulin secretion and reduces insulin resistance in people at high risk for development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences* 2016 March; 4(3): 152-161. **IF 1.206**

B4. 15. **Каменова П.**, Атанасова Ил., Кирилов Г. Ефект на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия. *Ендокринология* 2013; 3: 131-140.

**Kamenova P.**, Atanasova I., Kirilov G. Effect of metformin on cardiometabolic risk factors in persons with metabolic syndrome, normal glucose tolerance and hyperinsulinaemia. *Endokrinologia* 2013; 3:131-140.

B4. 16. **Petya Kamenova**, Iliyana Atanasova and Georgi Kirilov. Metformin reduces cardiometabolic risk factors in people at high risk for development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Journal of Diabetes & Metabolism* 2014; 5: 470. doi:10.4172/2155-6156.1000470. **IF 1.54**

B4. 17. **Petya Kamenova**, **Georgi Kirilov**. Effect of metformin on body weight management and markers of the metabolic syndrome in persons with normal glucose tolerance. *Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*. **IF 0.343** (in press) (protocol № 1/28.01.2020).

B4. 18. **Petya Kamenova**. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology&Biotechnological Equipment* January 2020; 34(1): 30-37. doi: 10.1080/13102818.2019.1711184. IF 1.186

10.12. 2020 г.

Изготвил: Д-р Петя Каменова Петкова

Подпис:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Petya Kamenova', written in a cursive style.