

**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ
“СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

Ул. "Козяк" №1
1407, София, България
Тел: 02/ 868 71 40



**УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
„ЛОЗЕНЕЦ”**

Ул. "Козяк" №1
1407, София, България
Тел: 02/ 9607-223



Д-Р МАРИЯ РАДКОВА КАЛПАЧКА

**КОРОНАРНА АРТЕРИАЛНА БОЛЕСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС
ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2 – КЛИНИЧЕН, ЛАБОРАТОРЕН И
ИНСТРУМЕНТАЛЕН АНАЛИЗ**

АВТОРЕФЕРАТ

Дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен “Доктор”

Научна специалност - Кардиология 03.01.47

Научен ръководител: проф. д-р Теменуга Иванова Донова, дмн

София, 2019 год.

Дисертационният труд е написан на 116 стандартни страници, онагледен с 44 таблици и 19 фигури

Библиографията съдържа 170 литературни източника, от които 10 на кирилица и 160 на латиница

Изследванията, свързани с дисертационния труд са проведени в Кардиологична клиника, Отделение по функционална диагностика и Ангиографско отделение на УБ „Лозенец“, както и в Клинична лаборатория на УБ „Лозенец“

Дисертационният труд е обсъден на Катедрен съвет на Катедра “ Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести” на МФ, СУ „Св. Климент Охридски“ на 01.07.2019 год. (Протокол № 24/01.07.2019 год.)

Научно жури:

Официални рецензенти:

1. проф. д-р Румяна Събчева Търновска – Къдрева, дм, МУ - София, Катедра Вътрешни болести
2. доц. д-р Добри Неделчев Хазърбасанов, дм, МФ, СУ „Св. Кл. Охридски“, УБ „Лозенец“

Становища ще изготвят:

1. проф. д-р Теменуга Иванова Донова, дмн, МФ, СУ „Св. Кл. Охридски“, УБ „Лозенец“
2. доц. д-р Васил Димитров Велчев, дм, МУ – София, УМБАЛ „Св. Анна“
3. доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм, МУ-София, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на МФ при МУ-София

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МФ на СУ „Св. Климент Охридски“

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.10.2019 год. от 14.00 часа в Аулата на УБ „Лозенец“

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
Увод.....	5
Цел и задачи.....	6
Материал и методи.....	7
Резултати.....	11
Заклучение.....	50
Изводи.....	52
Приноси.....	54
Публикации във връзка с дисертационния труд.....	55
Участия в научни конгреси и конференции във връзка с дисертационния труд.....	56

Използвани съкращения:

АН	Артериално налягане
ЕхоКГ	Ехокардиография
ЗД тип 2	Захарен Диабет тип 2
КАБ	Коронарна Артериална Болест
КЗП	Кръвно-захарен профил
НАП	Нестабилна стенокардия
ОМИ	Остър миокарден инфаркт
ПКК	Пълна кръвна картина
РФ	Рискови фактори
САП	Стабилна стенокардия
СКАГ	Селективна коронарна ангиография
СН	Сърдечна недостатъчност
ССЗ	Сърдечно-съдови заболявания
СЧ	Сърдечна честота
ТДО	Теледиастиолен обем
ТСО	Телесистолен обем
ТТЕ	Трансторакална Ехокардиография
ФИ на ЛК	Фракция на изтласкване на лява камера
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
BMI	Body Mass Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
DES	Drug-Eluting Stent
ESC	European Society of Cardiology
HDL-C	High-Density Lipoprotein – Cholesterol
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
LDL-C	Low-Density Lipoprotein - Cholesterol
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
VLDL-C	VeryLow -Density Lipoprotein – Cholesterol

УВОД

Атеросклеротичните сърдечно-съдови заболявания, дефинирани като остър коронарен синдром (ОКС), предходен миокарден инфаркт, стабилна и нестабилна стенокардия, коронарна или друга артериална реваскуларизация, мозъчен инсулт, транзиторна исхемична атака и периферна артериална недостатъчност, са водещи причини за болестност и смъртност при пациенти със ЗД. Коронарната Артериална Болест и Мозъчно-съдовата болест заемат 21,9% от общата смъртност. Предвижданията са към 2030 год. този процент да нарасне на 26,3%. Ежегодно над 7 млн. души умират в резултат на усложненията на КАБ.

Честотата на разпространение на КАБ при младите пациенти на възраст под 45 год. е 1.2%, като все още няма точни данни за групата ЗД тип 2 – млада възраст – КАБ. Приема се, че прогнозата при млади пациенти с КАБ е по-добра в сравнение с тази при възрастните пациенти, без да се посочват ясни данни за прогностичното значение на наличието на ЗД като рисков фактор в тази популация. Установено е, че наличието на тютюнопушене и затлъстяване при пациентите на възраст под 45 год. и КАБ водят до повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

Захарният диабет е един от важните рискови фактори за КАБ, като е доказана ролята му за увеличаване на риска от развитието ѝ, както и на сърдечно-съдовите усложнения след перкутанна коронарна интервенция и аорто-коронарна байпас хирургия. Необходими са още данни за изясняване броя засегнати коронарни артерии при пациентите със ЗД тип 2 в зависимост както от възрастта, така и от продължителността му.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се анализират клиничните, лабораторни и инструментални данни при пациенти със ЗД тип 2 и КАБ и да се създаде прогностичен модел за диагностично поведение

ЗАДАЧИ

1. Да се сравни рисковият профил на пациентите със ЗД тип 2 с и без КАБ
2. Да се определи тежестта на КАБ при пациенти със ЗД тип 2 на възраст под и над 45 год.
3. Да се анализират групите пациенти със ЗД тип 2 и КАБ според определения терапевтичен подход - медикаментозен, интервенционален инвазивен и оперативен
4. Да се създаде алгоритъм за прогнозиране възникването на КАБ при групата пациенти със ЗД тип 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

Проведен е ретроспективен анализ на последователно постъпили за изследване и лечение в Кардиологична клиника на УБ „Лозенец“ - София, пациенти със ЗД тип 2 със и без КАБ за периода януари 2012 год. – декември 2016 год.

Общият брой включени пациенти е 841, разпределени в три групи:

I гр. – 350 пациенти със ЗД тип 2 и ангиографски доказана КАБ

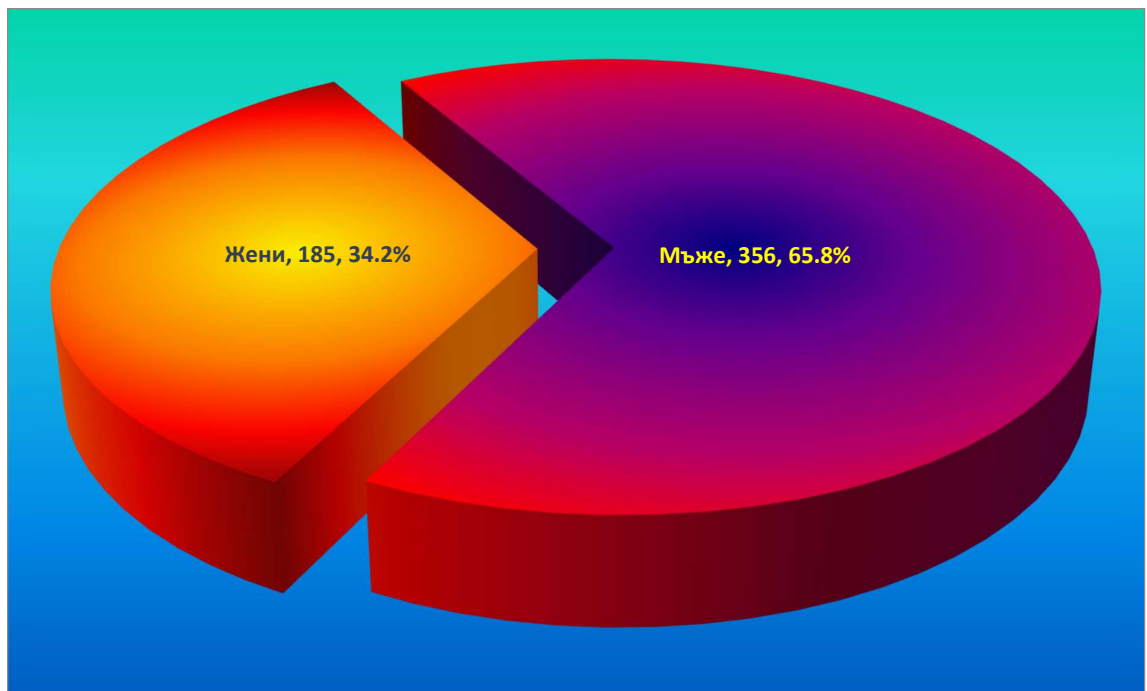
II гр. – 191 пациенти със ЗД тип 2 и без ангиографски данни за КАБ, но с рисков профил за КАБ

III гр. (контролна група) – 300 пациенти с рискови фактори за КАБ, без ЗД и без КАБ

Пациентите от първите две групи – 541, се разпределят съответно:

- 356 (65,8%) мъже и
- 185 (34,2%) жени (фиг. 1)

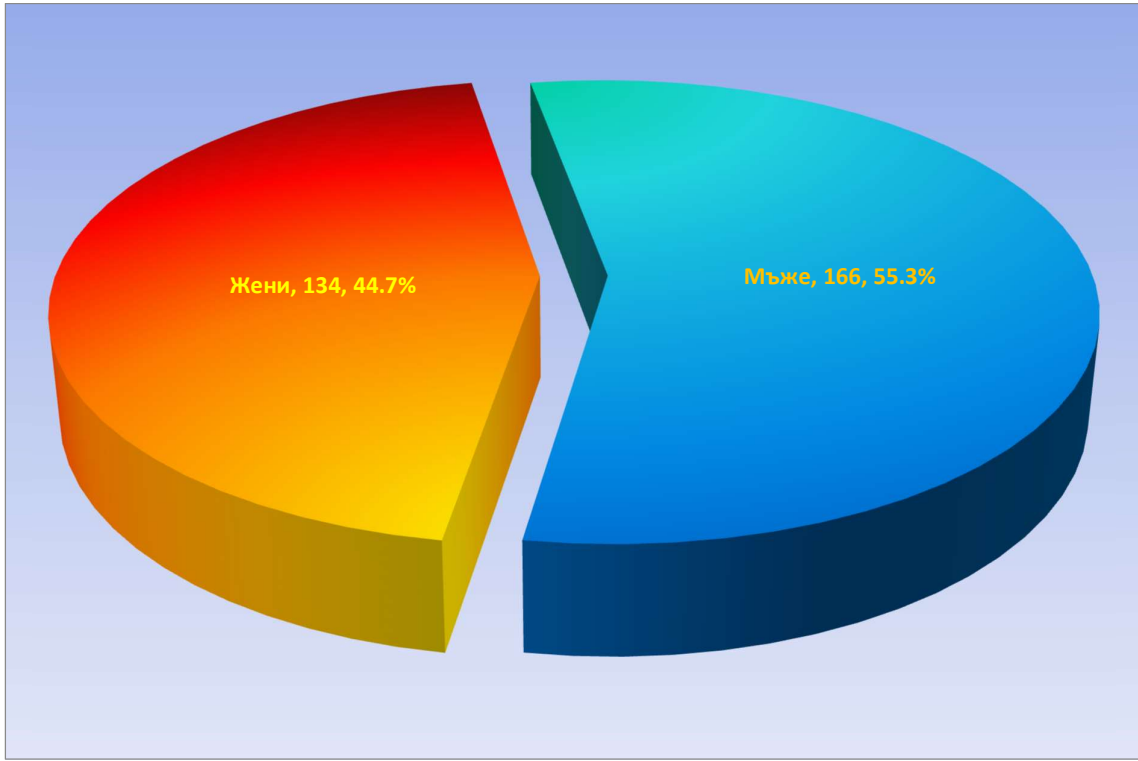
Средната възраст е $64,08 \pm 10,11$ год. в интервала между 32 и 86 год.



Фигура 1: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност

При контролната група пациенти полово съотношение е както следва:

- 166 (55,3%) мъже
- 134 (44,7%) жени (фиг. 2)



Фигура 2: Честотно разпределение на групата пациенти с РФ за КАБ без ЗД и без КАБ по полова принадлежност

Средната възраст на участниците в контролната група е $59,02 \pm 12,93$ год. в интервала между 33 и 87 год.

2. Методи

И при трите групи пациенти са използвани клинични методи (анамнеза, физикален статус), лабораторна диагностика, инструментални неинвазивни методи на изследване, инвазивна оценка на коронарната морфология и статистически методи за обработка на данните.

2.1 Клинични методи

Клиничната изява на КАБ се класифицира като САП, НАП, ОМИ, „тиха“ исхемия (асимптомна КАБ).

Рисковият профил на проучваните пациенти се определя от наличието на АХ, ЗД тип 2, дислипидемия, затлъстяване, тютюнопушене, фамилна обремененост.

За класификация на пациентите с АХ прилагаме критериите, които са основани на препоръките на ESH/ESC от 2018 год. За наличие на АХ приехме САН над 140 mm Hg и ДАН над 90 mm Hg или анамнеза за прием на антихипертензивни медикаменти към момента на включването, а за пациентите със ЗД тип 2 - САН над 140 mm Hg и ДАН над 85 mm Hg.

Дефиницията на ЗД тип 2 е базирана на Препоръките на American Diabetes Association от 2017 год. В нашето проучване като критерий за включване приехме анамнестичните данни за ЗД тип 2 преди хоспитализацията на пациента. Оценява се продължителността на ЗД тип 2 и вида на антидиабетната терапия – само диетичен режим, диета и перорални антидиабетни средства (като обобщено понятие, а не отделните групи медикаменти), комбинация диета + инсулинолечение.

Дислипидемията се дефинира според Препоръките на ACC от 2018 год., като за таргетни стойности при пациентите със ЗД се приемат LDL-C < 2.5 mmol/l без КАБ и стойности на LDL-C < 1.8 mmol/l при наличие на КАБ. За non-HDL-C (разликата между стойностите на общия холестерол и HDL-C) при пациенти със ЗД с и без КАБ прицелната стойност е еднаква - < 3.3 mmol/l.

За определяне степента на затлъстяване сме приложили формулата за BMI = тегло(кг)/ръст(см)². Според изчислената стойност на BMI пациентите се разпределят в следните групи:

- 20 - 24.9 - нормално телесно тегло
- 25 - 29.9 - наднормено телесно тегло
- 30 - 34.9 – затлъстяване I ст.
- 35 - 39.9 - затлъстяване II ст.
- Над 40 – екстремно затлъстяване

Рисковите фактори за КАБ - тютюнопушене и фамилна обремененост определихме по анамнестичните данни.

2.2 Лабораторни и инструментални (неинвазивни и инвазивни) изследвания

При всички изследвани пациенти се направиха физикално изследване, лабораторни изследвания (ПКК, КЗП, гликиран хемоглобин, креатинин, пикочна киселина, липиден профил, hs-CRP), ЕКГ, трансторакална ЕхоКГ (ТСО, ТДО, ФИ на ЛК, ЛК сегментна кинетика), СКАГ (брой засегнати съдове при КАБ и тип коронарна циркулация).

Лабораторните изследвания са направени в Клинична лаборатория на УБ „Лозенец“ и са използвани референтните стойности на тази лаборатория.

12-канална ЕКГ е извършена на всеки пациент при постъпването, на апарат MAC –1200.

ЕхоКГ е проведена на апарат ACUSON “Sequoia”, като се изследват ТСО [ml], ТДО [ml], ФИ на ЛК [%], сегментна ЛК кинетика в покой.

СКАГ е извършена на апарат Innova на GE Healthcare. Определянето на броя засегнати коронарни артерии е в съответствие с дефиницията на CASS (Coronary Artery Surgery Study).

След цялостна клинична и инструментална оценка за всеки пациент е избран терапевтичният подход – медикаментозен (антиисхемична терапия и при показания статици), интервенционален инвазивен (PCI с имплантация на DES) и оперативен (CABG).

2.3 Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 14.8.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Приложени са следните методи:

1. *Дескриптивен анализ*
2. *Вариационен анализ*
3. *Графичен анализ*
4. *Тестове χ^2 и точен тест на Фишер*
5. *Сравняване на относителни дялове*
6. *Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк*
7. *T-тест на Стюдънт*
8. *Непараметричен тест на Ман-Уитни*
9. *Бинарна логистична регресия*
10. *ROC крива*
11. *Критерии за валидизация на скрининг тестове.*

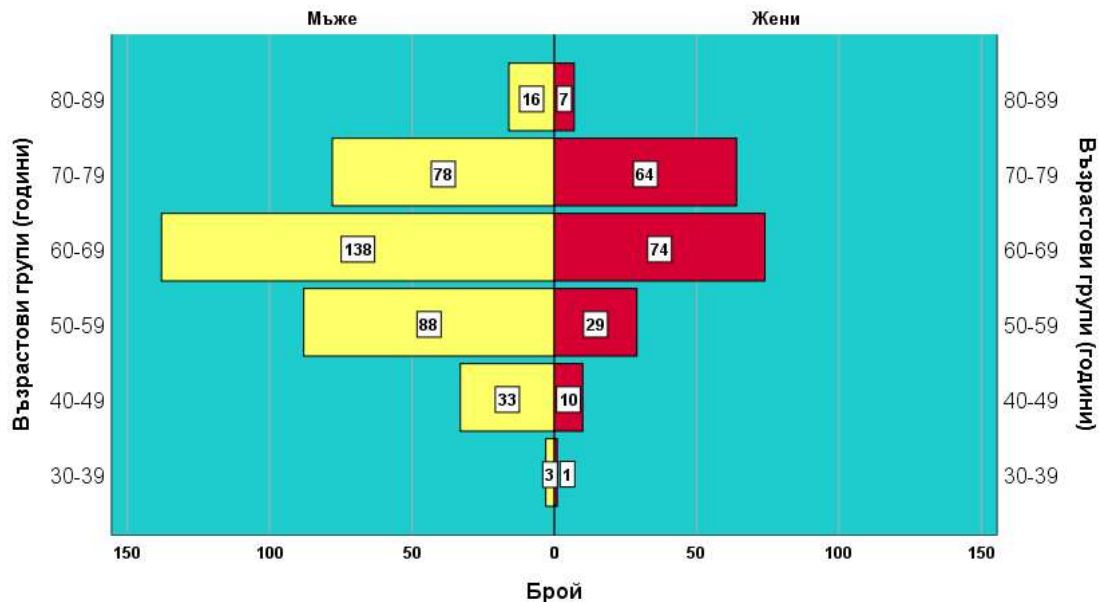
РЕЗУЛТАТИ

1. Сравнителен анализ – демографска характеристика и РФ при изследваните групи пациенти

Разпределението по възраст за двете групи пациенти – ЗД тип 2 с и без КАБ е следното:

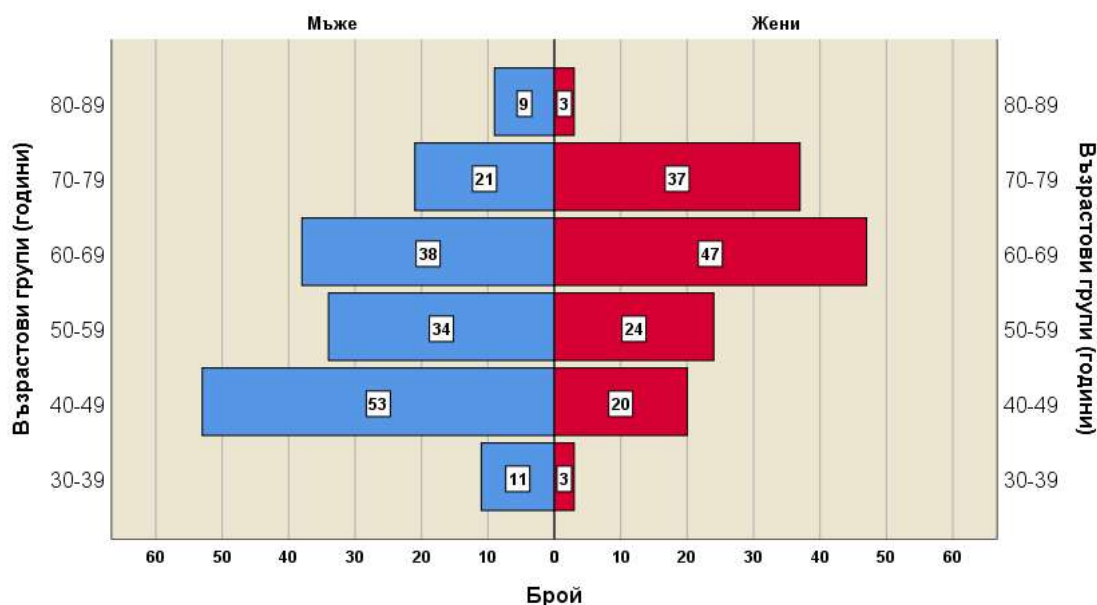
- при мъжете с най-голяма численост (138) е възрастова група 60-69 год., следвани от 50-59 год. (88), а с най-малка (3) – 30-39 год.

- при жените с най-голяма численост (74) са от възрастова група 60-69 год., следвани от 70-79 год. (64) и с най-малка (1) са от възрастова група 30-39 год. (фиг. 3)



Фигура 3: Разпределение на изследвания контингент по пол и възрастови групи

За контролната група пациенти – с РФ, но без ЗД и без КАБ данните са сходни – и при тях с най-голяма численост (53) при мъжете е възрастова група 40-49 год., следвани от 60-69 год. (38), а с най-малка (9) – 80-89 год. При жените с най-голяма численост (47) са от възрастова група 60-69 год., втората по численост е възрастовата група 70-79 год. – 37 и най-малко (по 3) са от възрастови групи 30-39 и 80-89 год. (фиг.4)



Фигура 4: Разпределение на групата пациенти с РФ за КАБ, без ЗД тип 2 и без КАБ по пол и възрастови групи

Сравнителният анализ на двете изследвани групи установи, че пациентите в тях не се различават статистически по своята възраст (табл. 1). Сравнението по възрастови групи показва същите резултати (табл. 2). **Това, по което се различават сигнификантно, е половата принадлежност – в групата с КАБ значимо повече са мъжете, а в тази без КАБ – жените (табл. 2).**

Таблица 1: Сравнителен анализ на групите с и без КАБ според възрастта

Показател	Без КАБ			С КАБ			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Възраст (години)	191	63,29	9,94	350	64,51	10,19	0,166

Таблица 2: Сравнителен анализ на групите с и без КАБ според половата принадлежност и възрастовите групи

Показател	Без КАБ		С КАБ		P
	n	%	n	%	
Пол					<0,001
Мъже	100	52,4	256	73,1	
Жени	91	47,6	94	26,9	

Възрастови групи

30 – 39	2	1,0	2	0,6	0,995
40 – 49	17	8,9	26	7,4	0,652
50 – 59	42	22,0	75	21,4	0,958
60 – 69	80	41,9	132	37,7	0,387
70 – 79	44	23,0	98	28,0	0,246
80 – 89	6	3,1	17	4,9	0,443

Статистически достоверни различия се наблюдават и по рисковите фактори (табл. 3):

При пациентите в групата ЗД тип 2 и КАБ значимо по-голям е процентът на комбинацията АХ + тютюнопушене + фамилна обремененост и нормален ВМІ, докато при групата ЗД тип 2 без КАБ сигнификантно по-висок е относителният дял на комбинацията АХ + фамилна обремененост и затлъстяване

Таблица 3: Сравнителен анализ на групите с и без КАБ според рисковите фактори

Показател	Без КАБ		С КАБ		P
	n	%	n	%	
Рискови фактори					0,001
АХ	114	59,7	182	52,0	0,103
АХ + тютюнопушене	26	13,6	71	20,3	0,068
АХ + фамилна обремененост	26	13,6	22	6,3	0,007
АХ + тютюнопушене + фамилна обремененост	25	13,1	75	21,4	0,024
ВМІ					<0,001
Нормален	11	5,8	76	21,7	<0,001
Наднормен	65	34,0	142	40,6	0,156
Затлъстяване	115	60,2	132	37,7	<0,001

Допълнително се направи сравнителен анализ между пациентите на възраст до и над 45 год. в двете основни групи – ЗД тип 2 със и без КАБ. Данните показваха, че факторът възраст не оказва сигнификантно влияние върху честотното разпределение на рисковите фактори в групата със ЗД тип 2 без КАБ. В групата обаче ЗД тип 2 и КАБ статистическа значимост се установява за АХ при по-възрастните пациенти и комбинацията АХ +

тютюнопушене + фамилна обремененост за по-младите. И в двете изследвани групи не се установява статистически значимо влияние на възрастта върху ВМІ (табл.4).

Таблица 4: Сравнителен анализ на групите с и без КАБ според рисковите фактори, при пациенти до и над 45 год.

Рискови фактори за КАБ	Възраст до 45 год.						Възраст над 45 год.					
	3Д тип 2 – КАБ			3Д тип 2 + КАБ			3Д тип 2 – КАБ			3Д тип 2 + КАБ		
	п	%	Р	п	%	Р	п	%	Р	п	%	Р
АХ	8	42,1	0,137	5	17,9	0,137	106	61,6	0,137	177	55,0	0,188
АХ + тютюнопушене	4	21,1	0,917	5	17,9	0,917	22	12,8	0,917	66	20,5	0,045
АХ + фамилна обремененост	2	10,5	0,902	2	7,10	0,902	24	14,0	0,902	20	6,2	0,006
АХ + тютюнопушене + фамилна обремененост	5	26,3	0,074	16	57,1	0,074	20	11,6	0,074	59	18,3	0,071
ВМІ												
Нормален	0	0,0	0,052	7	25,0	0,052	11	6,4	0,052	69	21,4	0,023
Наднормен	7	36,8	0,984	9	32,1	0,984	58	33,7	0,984	133	41,3	0,569
Затлъстяване	12	63,2	0,285	12	42,9	0,285	103	59,9	0,285	120	37,3	0,042

2. Сравнителен анализ на клиничната изява на КАБ между пациентите със ЗД тип 2 до и над 45 год.

Сравнението между групите пациенти със ЗД тип 2 по формите на клинична изява на КАБ, поотделно във възрастовите групи до и над 45 години показва, че:

- При по-младите пациенти САП е със значимо по-висок процент при наличието на КАБ, докато при липсата на КАБ със сигнификантно по-висок относителен дял са пациентите с тиха исхемия

- При по-възрастните пациенти статистически достоверна разлика се наблюдава и по четирите показателя, а именно – значимо по-висок е процентът на САП, НАП и ОМИ в групата ЗД тип 2 + КАБ, а в тази ЗД тип 2 без КАБ – на имащите тиха исхемия (табл. 5)

Таблица 5: Сравнителен анализ на групите ЗД тип 2 с и без КАБ според клиничната картина, при пациенти до и над 45 год.

Показател	Възраст до 45 год.				Възраст над 45 год.				P	
	ЗД тип 2 – КАБ		ЗД тип 2 + КАБ		ЗД тип 2 – КАБ		ЗД тип 2 + КАБ			
	п	%	п	%	п	%	п	%		
Клинична картина на КАБ										
САП	0	0,0	12	42,9	25	14,5	179	55,6	<0,001	
НАП	5	26,3	8	28,6	16	9,3	96	29,8	<0,001	
ОМИ	0	0,0	6	21,4	0	0,0	41	12,7	<0,001	
Тиха исхемия	14	73,7	2	7,1	131	76,2	6	1,9	<0,001	

3. Сравнителен анализ на двете изследвани групи ЗД тип 2 със и без КАБ според хемодинамичните параметри – СЧ, АН, сърдечен ритъм

Нашите данни показват, че по-младите пациенти не се различават статистически значимо по изброените хемодинамични показатели, сравнено с по-възрастните пациенти, при които сигнификантно по-висок е процентът на наличието на високо ДАН и синусов ритъм, докато в групата без КАБ – наличието на предсърдно мъждене (табл. 6)

Таблица 6: Сравнителен анализ на групите ЗД тип 2 с и без КАБ според хемодинамичните параметри, при пациенти до и над 45 год.

Показатели	Възраст до 45 год.						Възраст над 45 год.					
	ЗД тип 2 – КАБ			ЗД тип 2 + КАБ			ЗД тип 2 – КАБ			ЗД тип 2 + КАБ		
	п	%	Р	п	%	Р	п	%	Р	п	%	Р
СЧ	1,000						0,249					
Брадикардия	1	5,3		1	3,6		8	4,7		23	7,1	
Норморитмична	18	94,7		27	96,4		151	88,3		266	82,6	
Тахикардия							12	7,0		33	10,2	
САН							0,821					
Нормално	9	50,0		9	36,0	0,545	48	31,0		88	30,6	
Вис. нормално	7	38,9		6	24,0	0,476	32	20,6		65	22,6	
АХ I ст.	1	5,6		5	20,0	0,369	43	27,7		88	30,6	
АХ II ст.	0	0,0		3	12,0	0,359	24	15,5		36	12,5	
АХ III ст.	1	5,6		2	8,0	0,763	8	5,2		11	3,8	
ДАН							0,490					
Нормално	12	80,0		10	50,0	0,143	69	67,6		120	62,8	
Вис. нормално	1	6,7		2	10,0	0,791	0	0,0		11	5,8	0,031
АХ I ст.	2	13,3		5	25,0	0,668	13	12,7		35	18,3	0,285
АХ II ст.	0	0,0		3	15,0	0,338	16	15,7		22	11,5	0,403
АХ III ст.							4	3,9		3	1,6	0,410
Сърдечен Ритъм	0,404						0,003					
Синусов	18	94,7		28	100,0		128	74,4		275	85,4	
Предс. мъждене	1	5,3		0	0,0		44	25,6		47	14,6	

4. Оценка на значението на гликирания хемоглобин и кръвната захар на гладно за изява на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 и връзката им с възрастта и пола

Проведеният сравнителен анализ на групата с КАБ по гликиран хемоглобин при различните категории на клинична изява и възрастта не установи наличие на сигнификантна разлика както при САП и НАП, така и за двете възрастови групи като цяло. ОМИ и тиха исхемия не участват в анализа поради липса на статистическа представителност на подгрупите при по-младите пациенти.

Анализът на нашите данни за оценка на стойностите на гликирания хемоглобин за различните форми на клинична изява на КАБ, както и спрямо пола показва наличие на сигнификантна разлика единствено при ОМИ – със значимо по-висока средна стойност в подгрупата на жените (табл. 7).

Таблица 7: Сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на гликирания хемоглобин при различните форми на клинична изява и пола

Показател	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клинична изява на КАБ							
САП	142	7,30	1,89	49	7,09	1,58	0,753
НАП	77	7,31	1,62	26	7,95	2,21	0,266
ОМИ	31	7,04	1,46	16	8,01	1,68	0,029
Тиха исхемия	5	6,20	1,63	3	8,17	1,88	-
Общо	255	7,25	1,76	94	7,52	1,83	0,176

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Сравнителният анализ на групата пациенти със ЗД тип 2 и КАБ според стойностите на кръвната захар на гладно според клиничната изява и възрастта установи наличие на сигнификантна разлика при САП – значимо по-висока средна стойност се наблюдава при по-младите пациенти (табл. 8).

Проведеният аналогичен анализ при различните форми на клинична изява и пол установи наличие на сигнификантна разлика единствено при САП (статистически достоверно по-висока средна стойност при мъжете) и ОМИ – със значимо по-висока средна стойност в подгрупата на жените (табл. 9).

Таблица 8: Сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на кръвната захар на гладно при различните категории на клинична изява и възраст

Показател	До 45 години			Над 45 години			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клинична изява на КАБ							
САП	12	10,86	3,52	179	8,05	2,85	0,005
НАП	8	7,76	1,97	96	8,50	3,62	0,995
ОМИ	6	9,28	2,59	40	11,17	3,86	-
Тиха исхемия	2	6,36	0,76	6	9,10	3,45	-
Общо	28	9,31	3,12	321	8,59	3,38	0,141

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Таблица 9: Сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на кръвната захар на гладно при различните категории на клинична изява и пол

Показател	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клинична изява на КАБ							
САП	142	8,52	3,03	49	7,36	2,63	0,010
НАП	78	8,08	2,97	26	9,53	4,72	0,394
ОМИ	31	10,01	3,36	15	12,82	3,92	0,016
Тиха исхемия	5	7,23	2,61	3	10,38	3,59	-
Общо	256	8,54	3,09	93	8,94	4,03	0,922

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

5. Оценка на значението на гликирания хемоглобин и кръвната захар на гладно за клоновост на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 и връзката им с възрастта и пола

Проведеният сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на гликирания хемоглобин и кръвната захар на гладно и връзката им с тежестта на коронарната патология, оценена като клоновост на КАБ и възрастта, не установи наличие на сигнификантна разлика (табл. 10, 12). Аналогични резултати се получават и при сравнението по клоновост на КАБ и пол (табл. 11, 13).

Таблица 10: Сравнителен анализ на възрастовото съотношение на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на гликирания хемоглобин и клоновост на КАБ

Показател	До 45 год.			Над 45 год.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	0	-	-	9	6,89	2,14	-
Едноклонова	17	7,82	1,72	82	7,24	1,69	0,832
Двуклонова	6	5,80	1,56	93	7,16	1,70	-
Триклонова	5	9,38	2,90	137	7,44	1,78	-

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Таблица 11: Сравнителен анализ на половото съотношение на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите гликирания хемоглобин и клоновостта на КАБ

Показател	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	6	6,93	1,73	3	6,80	3,27	-
Едноклонова	61	7,33	1,84	38	7,36	1,47	0,832
Двуклонова	77	7,05	1,72	22	7,20	1,71	0,713
Триклонова	111	7,36	1,75	31	8,02	2,12	0,082

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Таблица 12: Сравнителен анализ на възрастовото съотношение на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на кръвната захар на гладно и клоновостта на КАБ

Показател	До 45 год.			Над 45 год.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	0	-	-	9	7,70	1,67	-
Едноклонова	17	9,08	2,93	82	8,32	3,32	0,123
Двуклонова	6	7,74	2,16	94	8,86	3,46	-
Триклонова	5	12,00	3,54	136	8,63	3,45	-

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Таблица 13: Сравнителен анализ на половото съотношение на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на кръвна захар на гладно и клоновост на КАБ

Показател	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	6	8,52	1,29	3	6,05	0,94	-
Едноклонова	61	8,22	2,84	38	8,81	3,84	0,849
Двуклонова	78	8,76	3,37	22	8,92	3,58	0,914
Триклонова	111	8,57	3,09	30	9,42	4,71	0,579

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

6. Сравнителен анализ между стойността на гликирания хемоглобин и типа антидиабетна терапия за двата пола с КАБ и ЗД тип 2

От табл. 14 се установява, че:

- Има сигнификантна зависимост между стойностите на гликирания хемоглобин и типа антидиабетна терапия за двата пола с КАБ и ЗД тип 2
- При мъжете статистически значимо най-висока средна стойност се установява при лекуваните с инсулин, следвани от тези с перорални медикаменти и на последно място само с диета
- При жените отново най-високата средна стойност на гликирания хемоглобин се наблюдава при инсулинолечението, следвана от пероралното медикаментозно лечение и диетата, които обаче не се различават статистически
- Групата пациенти на комбинирана антидиабетна терапия, медикаменти + инсулин, нямат необходимата статистическа представителност и затова не участват в анализа

Таблица 14: Анализ на връзката между стойностите на гликирания хемоглобин и антидиабетна терапия за двата пола с КАБ и ЗД тип 2

Показател	ЗД + КАБ					
	Мъже			Жени		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD
Антидиабетна терапия						
Диета	34	6,47 ^a	1,42	9	6,92 ^a	0,73
Медикаменти	166	7,18 ^b	1,79	63	7,26 ^a	1,94

Инсулинолечение	53	8,10 ^c	1,92	22	8,50 ^b	1,46
Медикаменти + инсулинолечение**	3	7,40	2,84	0	-	-

* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

7. Оценка на значението на стойностите на общия холестерол, 3-глицеридите, HDL-C, LDL-C за клоновост на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 и връзката им с възрастта и пола

От проведеня сравнителен анализ на групата пациенти със ЗД тип 2 и КАБ според стойностите по общия холестерол за определяне на връзката им с тежестта на коронарната патология и според възрастта не се установи наличие на сигнификантна разлика. Аналогични резултати се получават при сравнението според клоновостта и пола.

Анализът на нашите данни за групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на 3-глицеридите за определяне на клоновостта на КАБ и връзката им с възрастта установи наличие на сигнификантна разлика при едноклоновия вариант на болестта. Със значимо по-висока средна стойност е групата на възраст до 45 год. (табл. 15). При сравнението според клоновостта и пола не се наблюдаваха статистически достоверни разлики (табл. 16).

Таблица 15: Сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на 3-глицеридите по клоновост на КАБ и възраст

Показател	До 45 год.			Над 45 год.			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	0	-	-	8	1,39	0,77	-
Едноклонова	16	3,76	2,34	79	1,86	1,25	<0,001
Двуклонова	6	2,58	1,53	93	1,81	1,10	-
Триклонова	5	2,61	1,61	130	1,87	1,09	-

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

Таблица 16: Сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на 3-глицеридите по клоновост на КАБ и пол

Показател	Мъже			Жени			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клоновост на КАБ							
Ствол	6	1,37	0,91	2	1,46	0,21	-
Едноклонова	58	2,43	1,95	37	1,79	0,87	0,290
Двуклонова	78	1,83	1,17	21	1,94	0,99	0,323
Триклонова	105	1,92	1,19	30	1,81	0,81	0,781

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

От направения сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на HDL-C за определяне на значението им за клоновостта на КАБ и връзката с възрастта не се установи наличие на сигнификантна разлика. При сравнението според клоновостта и пола статистически достоверна разлика се наблюдава при едноклоновия вариант на болестта - със значимо по-висока средна стойност в групата на жените.

Проведеният сравнителен анализ на групата ЗД тип 2 с КАБ според стойностите на LDL-C при различните степени на клоновост на КАБ и възраст не установи наличие на сигнификантна разлика. Аналогични резултати се получават при сравнението според клоновост на КАБ и пол.

7. Сравнителен анализ на групите ЗД тип 2 с и без КАБ според стойностите на hs-CRP, пикочна киселина и креатинин

Сравнителният анализ на групите ЗД тип 2 с и без КАБ според стойностите на hs-CRP и пикочна киселина при различните форми на клинична изява показва липса на сигнификантна разлика. При разделянето според половата принадлежност на пациентите се получи аналогични резултати.

Същият анализ на стойностите на креатинина установи статистически значимо по-високи средни стойности за клиничните форми САП и НАП в групата ЗД тип 2 с КАБ (табл. 17). При разделянето според половата принадлежност на пациентите се получи следните резултати:

- При пациентите със ЗД тип 2 и КАБ се наблюдава статистически достоверно по-висока средна стойност, но не по формите на клиничната изява, а общо за всички клинични форми
- Пациентките със ЗД тип 2 и КАБ имат сигнификантно по-високи средни стойности както в подгрупата с НАП, така и общо за всички клинични форми (табл. 18)

Таблица 17: Сравнителен анализ на групите ЗД тип 2 с и без КАБ според стойностите на креатинина при различните форми на клинична изява

Показател	Без КАБ			С КАБ			P
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD	
Клинична изява на КАБ							
САП	25	87,80	41,63	187	93,22	35,08	0,049
НАП	21	74,19	19,38	102	97,61	44,70	0,002
ОМИ	0	-	-	46	92,96	31,82	-
Тиха исхемия	145	83,12	34,31	8	113,50	77,64	0,558
Общо	191	82,75	34,09	343	94,97	39,09	<0,001

8. Оценка на връзката между промените в ЕКГ и промените в ЛК сегментна кинетика при пациентите със ЗД тип 2 и КАБ

От резултатите на табл. 19 се установява, че:

- Има статистически достоверна зависимост между промените в ЕКГ и промените в ЛК сегментна кинетика
- При липсата на ЕКГ промени значимо по-често при пациентите не се наблюдават промени в ЛК сегментна кинетика, а при наличие на елевация и депресия на ST- сегмента установените промени в ЛК сегментна кинетика са със сигнификантно по-висок процент
- Наличието на ЛББ респективно ДББ, както и промени в Т-вълната не са свързани със статистически достоверно по-изразени промени в ЛК сегментна кинетика

Таблица 19: Анализ на зависимостта между промените в ЕКГ и нарушенията в ЛК сегментна кинетика

Промени в ЕКГ	Честота	Промени в ЛК сегментна кинетика		P
		Норма	Променена	
Без	Брой	264	56	<0,001
	%	76,5	28,6	
Елевация на ST-сегмента	Брой	6	43	<0,001
	%	1,7	21,9	
Депресия на ST-сегмента	Брой	33	61	<0,001
	%	9,6	31,1	
ЛББ/ДББ	Брой	21	15	0,591
	%	6,1	7,7	
Промени в Т-вълната	Брой	21	21	0,080
	%	6,1	10,7	

9. Оценка на връзката между ЕКГ промените и тежестта на коронарната патология (според клоновостта на КАБ) при пациентите със ЗД тип 2

Резултатите от табл. 20 показват, че:

Има сигнификантна зависимост между клоновостта на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 и ЕКГ промените:

- При едноклоновата КАБ значимо по-рядко се наблюдават депресия на ST-сегмента и ЛББ респективно ДББ спрямо липсата на ЕКГ промени, но не и от останалите два вида промени (елевация на ST-сегмента и промени в Т-вълната), които също не се различават статистически по своите относителни дялове

- При триклоновата КАБ значимо по-често се наблюдават депресия на ST-сегмента и промени в Т-вълната, които обаче не се различават статистически, както помежду си, така и от останалите два вида промени

Таблица 20: Анализ на зависимостта между клоновостта на КАБ на пациентите със ЗД тип 2 и ЕКГ промените

Клоновост на КАБ	Честота	ЕКГ промени					Промени в Т-вълната
		Без	Елевация на ST-сегмента	Депресия на ST-сегмента	ЛББ/ДББ		
Ствол	Брой	5	1	1	2	0	
	%	3,3 ^a	2,1 ^a	1,1 ^a	9,1 ^a	0,0 ^a	
Едноклонова	Брой	57	15	15	3	9	
	%	36,8 ^a	31,3 ^{ac}	16,5 ^{bc}	13,6 ^{bc}	27,3 ^{ac}	
Двуклонова	Брой	39	18	30	7	6	
	%	25,5 ^a	36,7 ^a	33,0 ^a	31,8 ^a	18,2 ^a	
Триклонова	Брой	54	15	45	10	18	
	%	34,8 ^a	31,3 ^{ac}	49,5 ^{bc}	45,5 ^{ac}	54,5 ^{bc}	

- * - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

10. Сравнителна оценка на продължителността на ЗД тип 2 и на влиянието на антидиабетната терапия върху тежестта на коронарната морфология, оценена като клоновост на КАБ според пол и възраст

10.1 Сравнителна оценка на продължителността на ЗД тип 2 върху тежестта на коронарната морфология, определена като клоновост на КАБ според пола и възрастта

Резултатите от сравнителния анализ на продължителността на ЗД тип 2 според пола и клоновостта на КАБ показват, че:

- Двата пола не се различават статистически по продължителността на ЗД тип 2, както общо, така и по според на клоновостта на КАБ
- При мъжете тежестта на коронарната морфология, т.е. клоновостта на КАБ корелира с по-голяма продължителност на ЗД, докато при жените такава зависимост липсва
- За цялата група пациенти с КАБ се наблюдава еднопосочна корелация между клоновостта и продължителността на ЗД тип 2 (табл. 21)

Таблица 21: Сравнителен анализ на продължителността на ЗД тип 2 според пола и клоновостта на КАБ

Клоновост на КАБ	Мъже			Жени			P	Общо		
	n	\bar{X}	SD	n	\bar{X}	SD		n	\bar{X}	SD
Ствол	6	6,83	3,87	3	10,00	0,00	-	9	7,89 ^{ac}	3,44
Еноклонова	54	7,76 ^a	4,57	35	10,03 ^a	6,46	0,109	89	8,65 ^a	5,47
Двуклонова	69	10,33 ^b	6,62	22	11,05 ^a	6,81	0,599	91	10,51 ^{ac}	6,64
Триклонова	103	11,30 ^b	6,83	30	11,93 ^a	7,00	0,685	133	11,44 ^{bc}	6,85
Общо	232	10,07	6,39	90	10,91	6,60	0,273	322	10,31	6,45

• * - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

• ** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

10.2 Сравнителна оценката на влиянието на антидиабетната терапия върху тежестта на коронарната морфология, определена като клоновост според пола и възрастта

Данните показваха, че:

- Сигнификантна разлика в честотното разпределение на прилаганите терапевтични схеми на лечение на ЗД тип 2 при мъжете с КАБ има в подгрупите на пациентите с едно- и триклонова КАБ

- Докато при едноклоновата със значимо по-високи проценти са пациентите, които са само на диетолечение и/или на перорални медикаменти (неразличаващи се статистически) спрямо инсулинолечението, то при триклоновата КАБ значимо по-висок относителен дял спрямо другите два терапевтични режими има инсулинолечението

- При жените статистически достоверна разлика в честотното разпределение на прилаганите терапевтични режими не се установява

- В групата ЗД тип 2 и КАБ като цяло, съотношението на процентите на използваните режими на лечение на ЗД тип2 наподобява това на мъжете с тази разлика, че при едноклоновата КАБ процентът на инсулинолечението е сигнификантно по-нисък само от този на диетичния режим, но не и от този на пероралната терапия, която по своя относителен дял не се различава статистически от другите две терапии (табл.22)

Таблица 22: Анализ на зависимостта между клоновост на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 и КАБ според прилаганата антидиабетна терапия

Пол	Клоновост на КАБ	Честота	Терапия на ЗД тип 2			
			Диета	Медикаменти	Инсулино-лечение	Медикаменти + инсулино-лечение
Мъже	Ствол	Брой	0	5	1	0
		%	0 ^a	3,0 ^a	1,9 ^a	0
	Едноклонова	Брой	12	43	6	0
		%	35,3 ^a	25,9 ^a	11,3 ^b	0
	Двуклонова	Брой	11	49	16	2
		%	32,4 ^a	29,5 ^a	30,2 ^a	66,7
	Триклонова	Брой	11	69	30	1
		%	32,4 ^a	41,6 ^{ac}	56,6 ^b	33,3
Жени	Ствол	Брой	0	3	0	
		%	0 ^a	4,8 ^a	0 ^a	
	Едноклонова	Брой	6	25	7	

	%	66,7 ^a	39,7 ^a	31,8 ^a	
Двуклонова	Брой	1	17	4	
	%	11,1 ^a	27,0 ^a	18,2 ^a	
Триклонова	Брой	2	18	11	
	%	22,2 ^a	28,6 ^a	50,0 ^a	
Ствол	Брой	0	8	1	0
	%	0 ^a	3,5 ^a	1,3 ^a	0
Общо	Брой	18	68	13	0
	%	41,9 ^a	29,7 ^{ac}	17,3 ^{bc}	0
Двуклонова	Брой	12	66	20	2
	%	27,9 ^a	28,8 ^a	26,7 ^a	66,7
Триклонова	Брой	13	87	41	1
	%	30,2 ^a	38,0 ^a	54,7 ^b	33,3

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

11. Сравнителен анализ между избора на терапевтично поведение и клоновостта на КАБ при пациентите със ЗД тип 2

От табл. 23 се установява, че:

- Има сигнификантна зависимост между клоновостта на КАБ и избора на терапевтично поведение
- При стволова стеноза и триклонова КАБ значимо по-често се прилага байпас хирургия, а при едно- и двуклонова болест - коронарна интервенционална реваскуларизация

Таблица 23: Анализ на зависимостта между клоновостта на КАБ пациентите със ЗД тип 2 и избора на терапевтично поведение

Клоновост на КАБ	Честота	Стратегия		
		Коронарна дилатация	Бypass хирургия	Медикаменти**
Ствол	Брой	3	6	0
	%	1,2 ^a	5,7 ^b	0,0
Едноклонова	Брой	93	5	1

	%	38,4 ^a	4,8 ^b	33,3
Двуклонова	Брой	88	11	1
	%	36,4 ^a	10,5 ^b	33,3
Триклонова	Брой	58	83	1
	%	24,0 ^a	79,0 ^b	33,3

* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$)

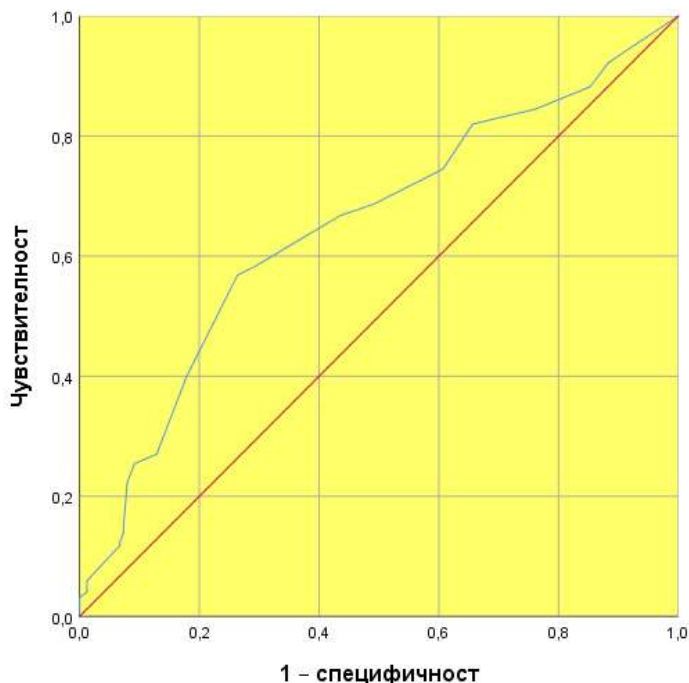
** - групите без статистическа представителност не участват в анализа

12. Бинарен логистичен регресионен анализ на факторите за КАБ при пациентите със ЗД тип 2

За установяване на рисковите фактори за възникване на КАБ и тяхната количествена оценка бе приложен бинарен логистичен регресионен анализ. Като първа стъпка по метода на ROC curve анализа беше проверено за наличие на прагови стойности при количествените показатели: продължителност на ЗД тип 2, BMI, гликиран хемоглобин, кръвна захар на гладно, общ холестерол, HDL-C, LDL-C, 3-глицериди, креатинин, пикочна киселина и hs-CRP.

Показател 1 Продължителност на ЗД тип 2

Тъй като продължителността на ЗД тип 2 е количествена променлива, за да се установи дали оказва влияние върху преживяемостта беше приложен ROC curve анализ за търсене на прагови стойности (фиг. 5). За такава бе определена ≥ 8 год., при което се получиха невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 24).



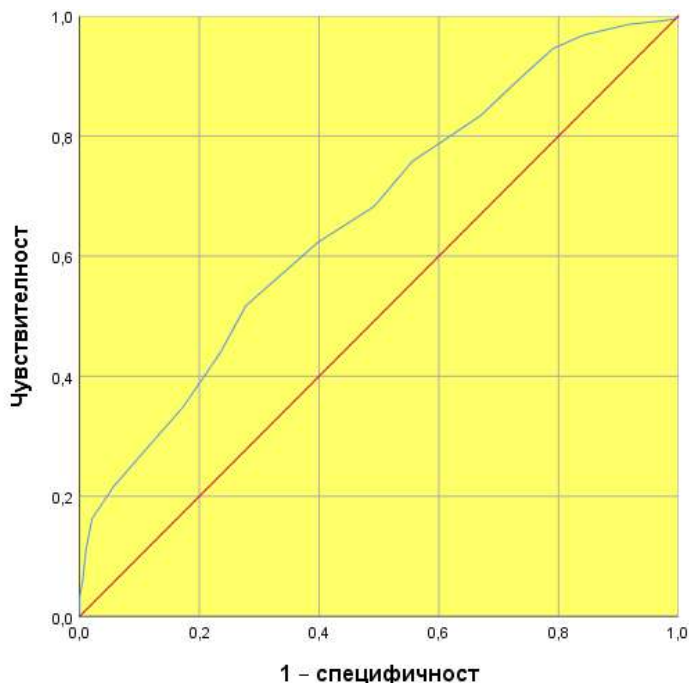
Фигура 5: ROC крива на продължителността на ЗД тип2 за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,649, $p < 0,001$)

Таблица 24: Прагова величина на продължителността на ЗД тип 2 и стойности на критериите за валидизация при отграничаването наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Продължителност на ЗД тип 2	≥ 8 год.	67	56	75	46	63

Показател 2 ВМІ

При ВМІ също бе установена прагова стойност (фиг. 6). За такава бе определена ≤ 30 , при което се получиха невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 25).



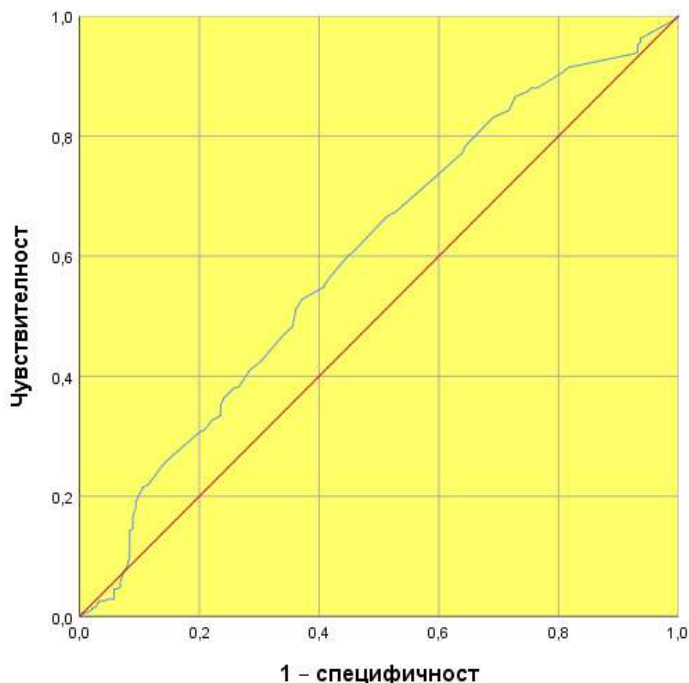
Фигура 6: ROC крива на BMI за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,665, $p < 0,001$)

Таблица 25: Прагова величина на BMI и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
BMI	≤ 30	68	51	72	47	62

Показател 3 Гликиран хемоглобин

Прагова стойност бе установена и за гликирания хемоглобин (фиг. 7). За такава бе определена $\geq 6,5\%$, при което се получиха невисоки стойности на критериите за валидизация (табл. 26).



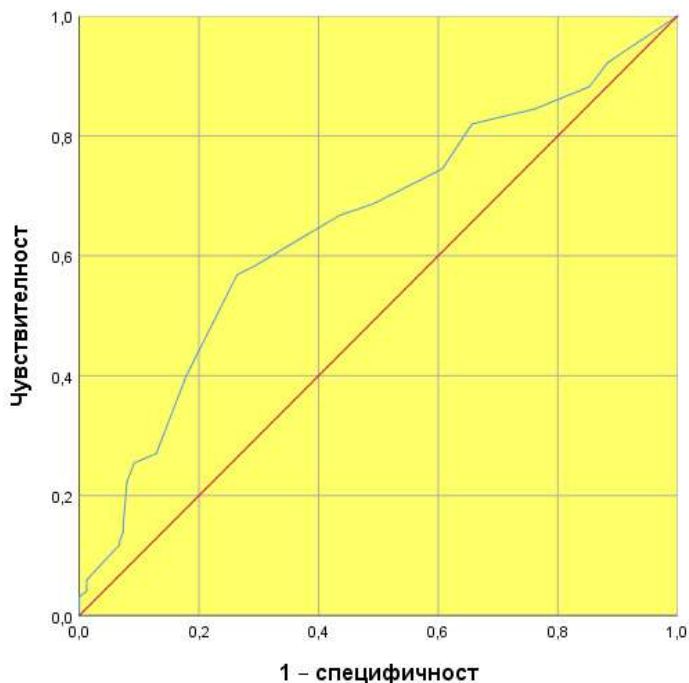
Фигура 7: ROC крива на гликирания хемоглобин за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,600, $p < 0,001$)

Таблица 26: Прагова величина на гликирания хемоглобин и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Гликиран хемоглобин	$\geq 6,5$	61	54	71	43	58

Показател 4 Кръвна захар на гладно

Следващият показател, при когото бе установена прагова стойност е кръвната захар на гладно (фиг. 8). За такава бе определена ≥ 7 mmol/l, при което се получиха невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 27).



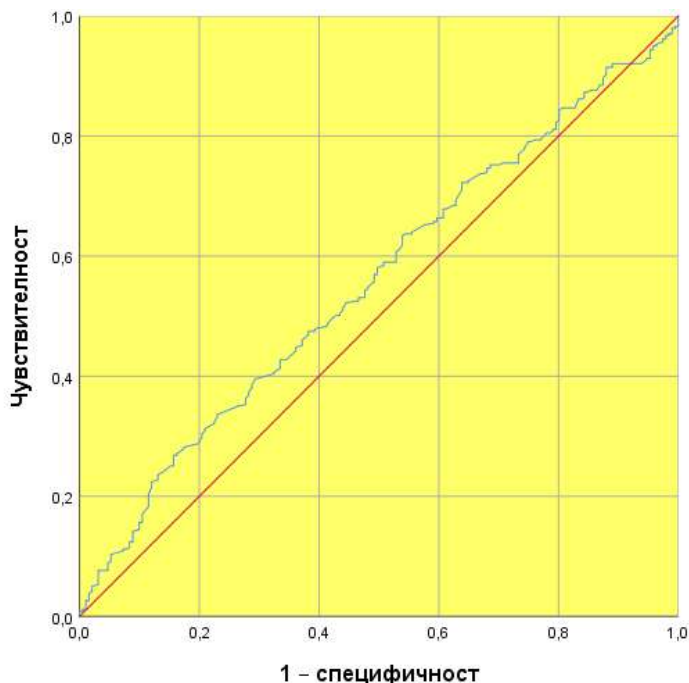
Фигура 8: ROC крива на кръвната захар на гладно за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,577, $p=0,003$)

Таблица 27: Прагова величина на кръвната захар на гладно и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Кръвна захар на гладно	≥ 7	61	50	69	41	57

Показател 5 Общ холестерол

Следващият показател за когото се установи прагова стойност е общият холестерол (фиг. 9). За такава бе определена ≤ 5 mmol/l, при което се получиха невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 28).



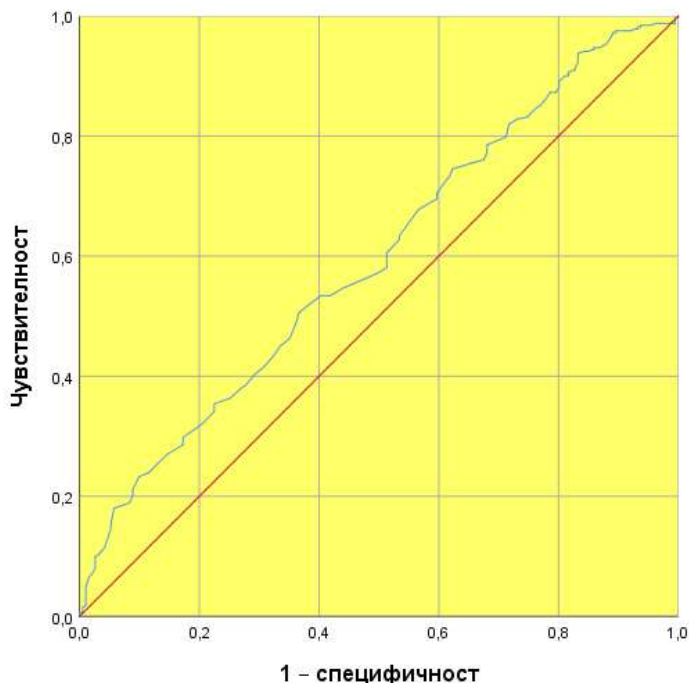
Фигура 9: ROC крива на общия холестерол за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,557, $p=0,029$)

Таблица 28: Прагова величина на общия холестерол и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Общ холестерол	≤ 5	59	49	67	40	55

Показател 6 HDL-C

Приложеният ROC curve анализ определи за статистически достоверна прагова стойност на HDL-C $\leq 1,07$ mmol/l (фиг. 10). Получиха се невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 29).



Фигура 10: ROC крива на HDL-C за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,595, $p < 0,001$)

Таблица 29: Прагова величина на HDL-C и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

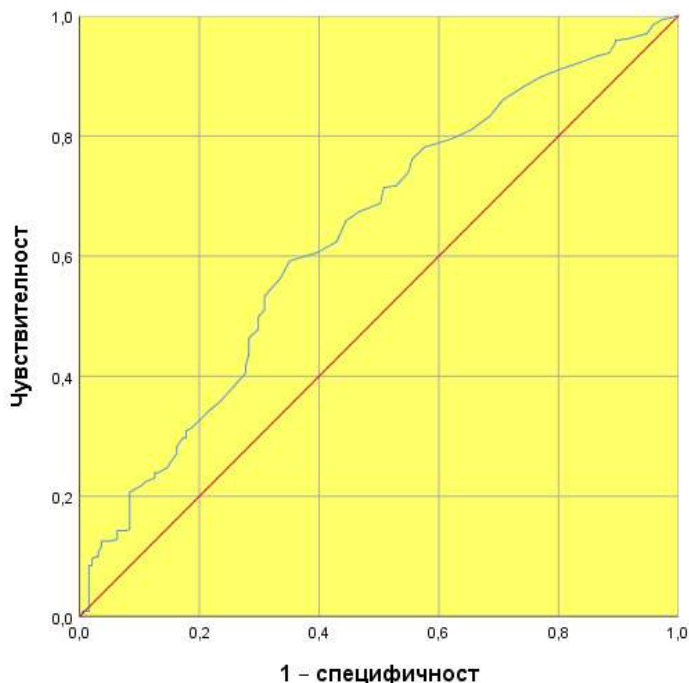
Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
HDL холестерол	$\leq 1,07$	53	60	69	43	56

Показатели 7, 8, 9 и 10 LDL-C, 3-глицериди, пикочна киселина и hs-CRP

За показателите LDL-C, 3-глицериди, пикочна киселина и hs-CRP статистически достоверни прагови стойности не бяха установени.

Показател 11 Креатинин

Приложеният ROC curve анализ определи за статистически достоверна прагова стойност на креатинина $\geq 80 \mu\text{mol/l}$ (фиг. 11). Получиха се невисоки, но приемливи стойности на критериите за валидизация (табл. 30).



Фигура 11: ROC крива на креатинина за определяне праговата му стойност при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,595, $p < 0,001$)

Таблица 30: Прагова величина на креатинина и стойности на критериите за валидизация при пациентите със ЗД тип 2 за отграничаване наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Креатинин	≥ 80	61	60	73	46	60

В единичния и множествен бинарен логистичен регресионен анализ бяха тествани показателите, за които бе установена прагова стойност – ЗД тип 2 - продължителност, ВМІ, кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин, общ холестерол, HDL-C, креатинин, както и категориите показатели: пол, СЧ, АХ и комбинацията ѝ с други рискови фактори, антидиабетна терапия, предхождаща статинова терапия (установена дислипидемия преди хоспитализацията), сърдечен ритъм, ФИ, ТСО, ТДО и левокамерна сегментна кинетика.

Бинарната логистична регресия даде следните резултати (табл. 31):

В индивидуален план сигнификантно влияние върху вероятността за възникване на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 имат показателите: левокамерна сегментна кинетика, предхождаща статинова терапия, ВМІ, сърдечен ритъм, пол, продължителност на ЗД тип 2, гликиран хемоглобин,

АХ и комбинации с други РФ, кръвна захар на гладно, общ холестерол, HDL-C, креатинин, вида на антидиабетната терапия, ФИ, ТСО, ТДО.

Почти всички фактори се оказаха рискови, като отношението на рисковете има най-високи стойности при левокамерната сегментна кинетика (променена/норма) и предхождащата статинова терапия (не/да). Изключение прави само рисковата комбинация АХ + фамилна обремененост спрямо АХ, която е свързана с около 47% по-нисък риск за КАБ.

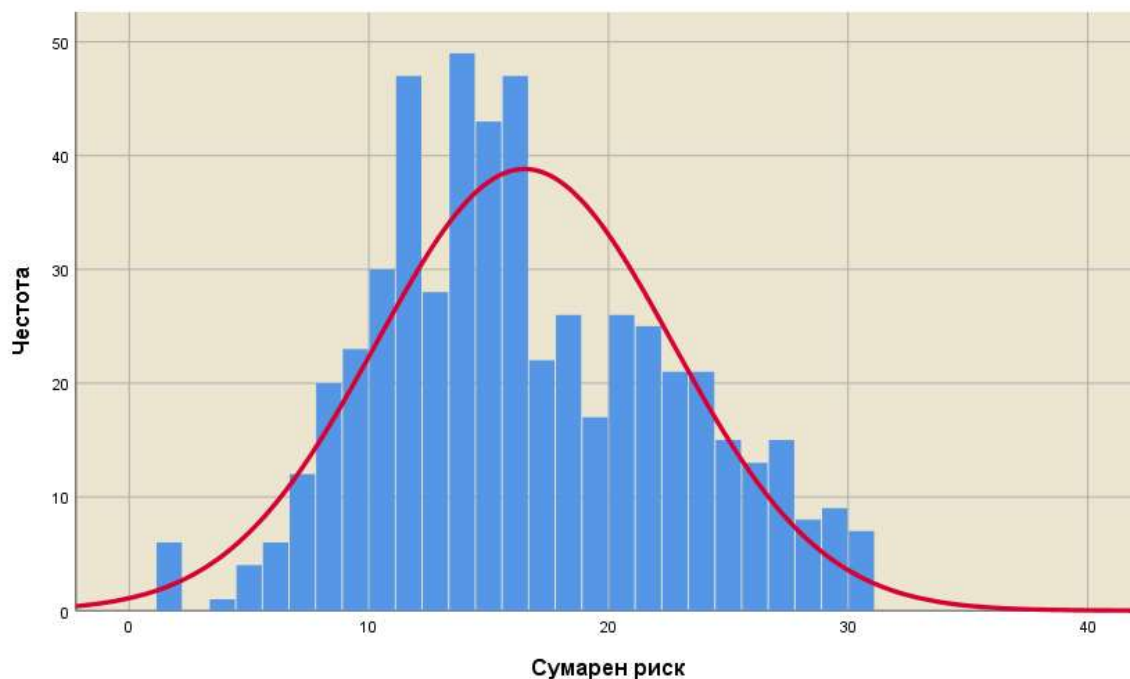
При поставянето на сигнификантните фактори в множественото регресионно уравнение и използването на процедурата Backward conditional останаха следните показатели: левокамерна сегментна кинетика, предхождаща статинова терапия, сърдечен ритъм, ВМІ, пол, продължителност на ЗД тип 2, гликиран хемоглобин, АХ и комбинации с други РФ. Повечето от факторите запазиха силата и посоката на своето въздействие, единствено левокамерна сегментна кинетика, сърдечния ритъм и комбинацията АХ + фамилна обремененост спрямо АХ го увеличиха значително.

Таблица 31: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните предсказващи фактори за възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2

Показател	Сравнение	Индивидуално							
		OR	95% CI		p	OR	95% CI		
			Долна граница	Горна граница			Долна граница	Горна граница	
Левокамерна кинетика	Променена / норма	7,595	4,647	12,411	0,001	10,883	5,673	20,879	<0,001
Предхождаща статинова терапия	Не / да	5,618	3,531	8,939	<0,001	5,303	2,960	9,501	<0,001
Сърдечен Ритъм	Синусов / предсърдно мъждене	1,987	1,262	3,129	0,003	3,705	1,953	7,029	<0,001
ВМІ	≤ 30 / > 30	2,222	1,547	3,192	<0,001	2,867	1,732	4,745	<0,001
Пол	Мъж / жена	2,478	1,713	3,586	<0,001	2,399	1,382	4,166	0,002
ЗД тип 2 продължителност (год.)	≥ 8 / < 8	2,604	1,768	3,833	<0,001	2,198	1,338	3,610	0,002
Гликиран хемоглобин	≥ 6,5 / < 6,5	1,836	1,286	2,623	0,001	1,840	1,115	3,036	0,017
АХ и комбинации	АХ+потнопушене / АХ	1,710	1,031	2,839	0,038	1,295	0,638	2,629	0,474
	АХ+фам. обрем. / АХ	0,530	0,287	0,979	0,043	0,269	0,104	0,698	0,007
	АХ+потнопушене+ фам. обрем. / АХ	1,879	1,129	3,128	0,015	1,194	0,599	2,380	0,615
Кръвна захар на гладно	≥ 7 / < 7	1,520	1,065	2,169	0,021				
Общ холестерол	≤ 5 / > 5	1,384	0,969	1,977	0,074				
HDL-C	≤ 1,07 / > 1,07	1,698	1,181	2,440	0,004				
Креатинин	≥ 80 / < 80	2,365	1,648	3,395	<0,001				
	Медикаменти / диета	1,488	0,916	2,417	0,108				
ЗД терапия	Инсулин / диета	4,142	2,069	8,293	<0,001				
	Медикаменти + инсулин / диета	2,651	0,265	26,572	0,407				
ФИ	Инсулин / Медикаменти	2,784	1,559	4,972	0,001				
	40-54% / норма	4,762	2,111	10,741	<0,001				
	Под 40% / норма	3,667	1,505	8,931	0,004				
ТСО	Увеличен / норма	1,942	1,322	2,853	0,001				
	Увеличен / норма	2,156	1,160	4,008	0,015				

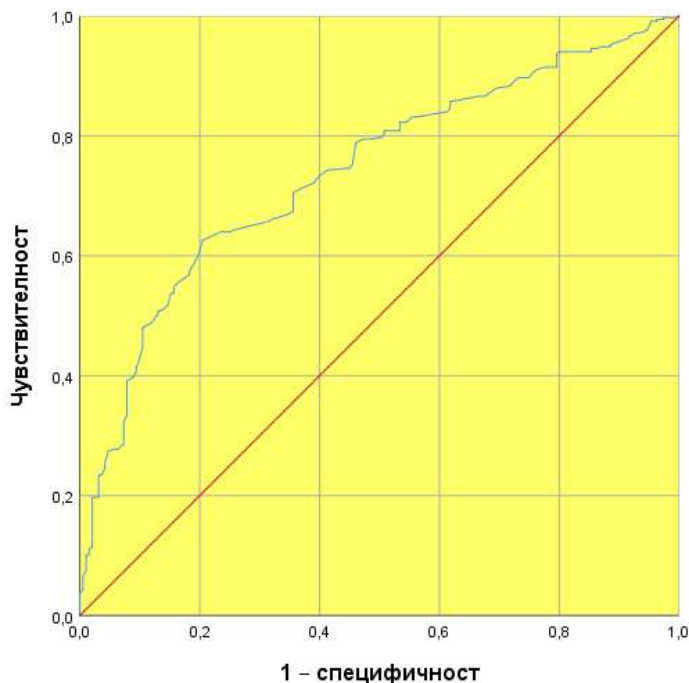
На базата на отношенията на вероятностите на факторите, включени в груповото бинарно логистично множествено регресионно уравнение (табл. 31), за всеки един от пациентите беше изчислена рискова сума, наречена сумарен риск. Средната стойност на тази нова променлива е $16,50 \pm 6,18$ в интервала от 1,5 до 30,70.

На фиг. 12 се вижда, че силуетът на хистограмата е изтеглен незначително към ниските стойности.



Фигура 12: Честотно разпределение на сумарния риск

За да се установи праговата стойност на сумарния риск беше приложен ROC curve анализ (фиг. 13). За такава бе определена ≥ 13 , при което се получиха добри стойности на критериите за валидизация (табл. 33).



Фигура 13: ROC крива на сумарния риск за пациенти със ЗД тип 2 за определяне праговата му стойност при отграничаването наличие от липса на КАБ (площ под кривата 0,739, $p < 0,001$)

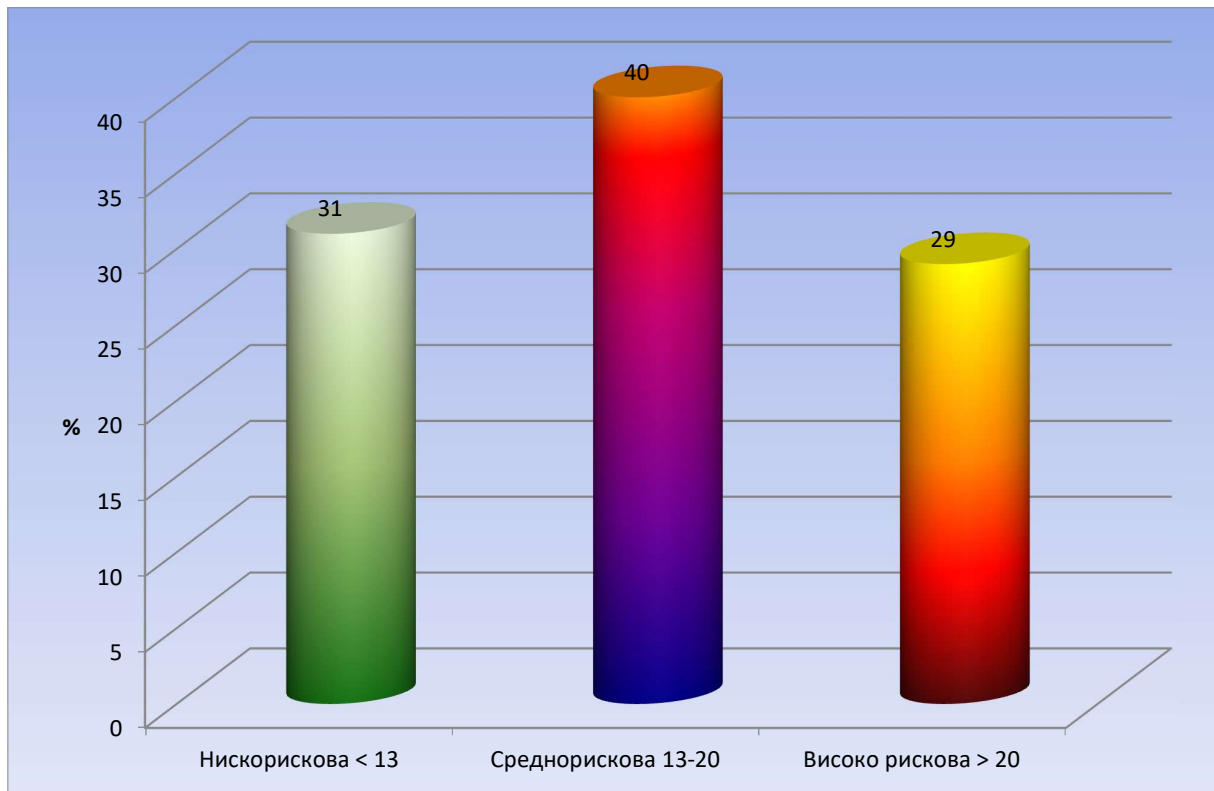
Таблица 32: Прагова величина на сумарния риск и стойности на критериите за валидизация за пациенти със ЗД тип 2 при отграничаването наличие от липса на КАБ

Показател	Прагова величина	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	Положителна предиктивна стойност (%)	Отрицателна предиктивна стойност (%)	Прецизност (%)
Сумарен риск	≥ 13	79	52	75	58	70

Съобразно честотното разпределение на сумарния риск и установената прагова стойност предложихме пациентите, включени в изследването, да се разделят в три групи – ниско-, средно- и високорискова група. За граници на групите считаме, че са приемливи следните стойности (фиг. 14):

- Под 13 – нискорискова група (включва 31% от пациентите)
- 13 – 20 – среднорискова група (включва 40% от пациентите) и
- Над 20 – високорискова група, включваща 29% от участниците в изследването

Пациентите получават сумарен брой точки, равняващ се на сумата от коефициентите от табл. 31 (изчислени на базата на табл. 33), след което се класифицират в една от трите рискови групи за възникване на КАБ.



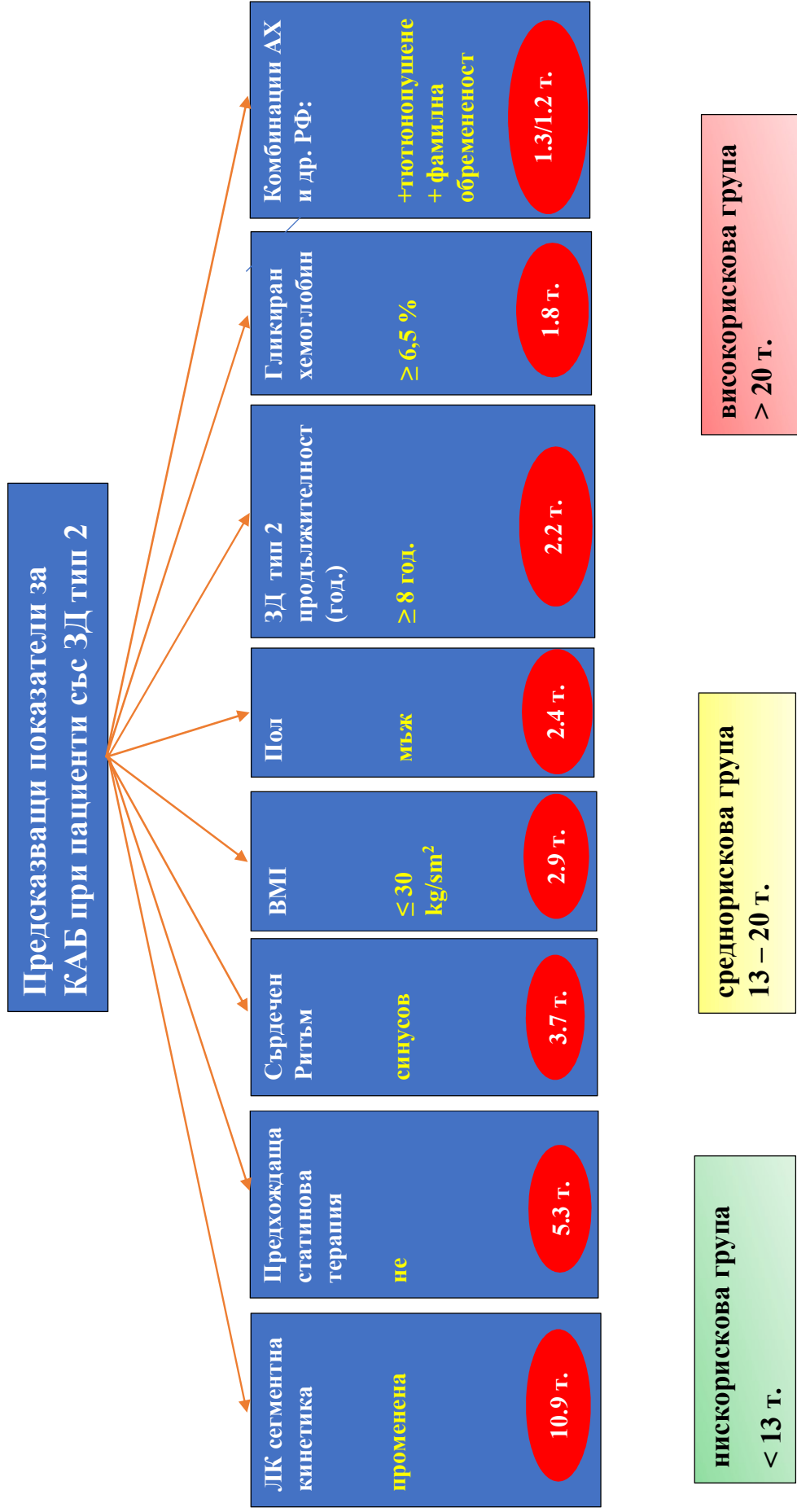
Фигура 14: Честотно разпределение на пациентите по рискови групи според сумарния риск

Таблица 33: Коефициенти за изчисляване на сумарния риск за възникване на КАБ

Показател	Стойност или категория	Коефициент
Лвокамерна сегментна кинетика	Променена	10,9
Предхождаща статинова терапия	Не	5,3
Сърдечен Ритъм	Синусов	3,7
ВМІ	$\leq 30 \text{ kg/sm}^2$	2,9
Пол	Мъж	2,4
ЗД тип 2 продължителност (год.)	≥ 8	2,2
Гликиран хемоглобин	$\geq 6,5$	1,8
Комбинации на АХ	АХ + тютюнопушене	1,3
	АХ + фам. обрем.	-0,7
	АХ + тютюнопушене + фам. обрем.	1,2

13. Прогностичен модел за възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2

Въз основа на установените прагови стойности на комплексните показатели и изчисления сумарен риск се създаде прогностичен модел за възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2 (фиг.15):



Фигура 15: Прогностичен модел за възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В потвърждение на литературните данни нашето проучване показва, че при пациентите със ЗД тип 2 и КАБ се установява сигнификантна разлика по отношение на половата принадлежност с преобладаване съответно на мъжкия пол, а при пациентите със ЗД тип 2 без КАБ преобладава статистически значимо женският пол.

Статистически достоверни различия се отчетоха по отношение на съчетанието от рискови фактори - при пациентите в групата ЗД тип 2 и КАБ значимо по-голям е процентът на комбинацията АХ + тютюнопушене + фамилна обремененост и нормален ВМІ, докато при групата ЗД тип 2 без КАБ сигнификантно по-висок е относителният дял на комбинацията АХ + фамилна обремененост и затлъстяване.

Между пациентите на възраст до и над 45 год. в двете групи пациенти със ЗД тип 2 с и без КАБ, факторът възраст не оказва сигнификантно влияние върху честотното разпределение на рисковите фактори в групата със ЗД тип 2 без КАБ.

В групата със ЗД тип 2 и КАБ статистическа значимост се установява за АХ при по-възрастните пациенти, комбинацията АХ + тютюнопушене + фамилна обремененост - за по-младите пациенти. И в двете изследвани групи не се установява статистически значимо влияние на възрастта върху ВМІ.

Направеното сравнение при изследвания контингент пациенти със ЗД тип 2 по вида на клиничната изява на КАБ, поотделно във възрастовите групи до и над 45 год. показва, че при по-младите пациенти САП е със значимо по-висок процент при наличие на КАБ, докато при липса на КАБ със сигнификантно по-висок относителен дял са пациентите с „тиха исхемия“. При по-възрастните пациенти статистически достоверна разлика се наблюдава и по четирите показателя, а именно – значимо по-висок е процентът на САП, НАП и ОМИ в групата ЗД тип 2 с КАБ, а в тази без КАБ – при наличие на тиха исхемия.

Анализираните данни показаха наличие на сигнификантна разлика в стойностите на гликирания хемоглобин, сравнено за различните форми на клинична изява на КАБ и спрямо пола, единствено при ОМИ – със значимо по-висока средна стойност е гликираният хемоглобин в подгрупата на жените.

От сравнителния анализ между стойността на гликирания хемоглобин и типа антидиабетна терапия за двата пола с КАБ се установи, че както при мъжете, така и при жените статистически значимо най-висока средна стойност се намери при пациентите, които са на инсулинолечение.

По отношение на 3-глицеридите сигнификантна разлика в стойностите има при едноклоновия вариант на коронарната болест със значимо по-висока средна стойност в групата пациенти на възраст до 45 год., без връзка с пола.

При HDL-C направения сравнителен анализ установи статистически достоверна разлика също при едноклоновата коронарна болест - със значимо по-висока средна стойност при жените и без статистическа значимост, свързана с възрастта.

Неприлагането на статинова терапия след като са установени нарушения в липидния статус, увеличава риска от КАБ при пациентите със ЗД тип 2.

От сравнителния анализ на стойностите на креатинина при пациентите със ЗД тип 2 с и без КАБ се установиха статистически значимо по-високи средни стойности на креатинина за клиничната форма САП и НАП общо в групата с ангиографска доказана КАБ, както и сигнификантно по-високи средни стойности за клиничната форма НАП при женския пол.

При мъжете тежестта на коронарната морфология, т.е. клоновостта на КАБ, корелира с по-голяма продължителност на ЗД тип 2, докато при жените такава зависимост липсва. Изборът на терапевтична стратегия при пациентите със ЗД тип 2 и КАБ потвърждава установените Препоръки за миокардна реваскуларизация на ESC/EACTS от 2018 год. [57], а именно при стволова стеноза и триклонова КАБ значимо по-често се прилага bypass хирургия, а при едно- и двуклонова болест – инвазивна коронарна реваскуларизация.

Приложената бинарна логистична регресия при пациентите със ЗД тип 2 с и без КАБ показва, че съобразно установените прагови стойности на комплексните показатели, формиращи сумарния риск за КАБ, считаме за приемливо пациентите със ЗД тип 2 да се разпределят в три групи, а именно:

- нисък риск - < 13 точки
- среден риск – 13 – 20 точки
- висок риск – > 20 точки

В литературата не сме намерили наличие на такава съвкупност от показатели, която да позволи изграждане на цялостен модел за прогностична оценка на вероятността от възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2.

ИЗВОДИ

1. При пациентите със ЗД тип 2 и КАБ се установява сигнификантна разлика по отношение на половата принадлежност с преобладаване съответно на мъжкия пол, а при пациентите със ЗД тип 2 без КАБ преобладава статистически значимо женския пол. Такава сигнификантна разлика не се установява за средната възраст на пациентите в изследваните групи
2. Комбинацията от рискови фактори АХ, тютюнопушене и фамилна обремененост с нормален ВМІ е сигнификантно значима за пациентите със ЗД тип 2 и КАБ, а при тези със ЗД тип 2 без КАБ комбинацията е АХ, фамилна обремененост и затлъстяване
3. За пациентите под 45 год. възраст със ЗД тип 2 и КАБ статистически значима е комбинацията от АХ, тютюнопушене и фамилна обремененост, а за тези над 45 год. възраст - АХ. Такава статистическа значимост не се установява в двете възрастови подгрупи ЗД тип 2 без КАБ
4. При мъжете тежестта на коронарната морфология, т.е. клоновостта на КАБ, корелира с по-голяма продължителност на ЗД тип 2, докато при жените такава зависимост липсва. Сигнификантна разлика в честотното разпределение на прилаганите терапевтични схеми на лечение на ЗД тип 2 при мъжете с КАБ има в подгрупите на пациентите с едно- и триклонова КАБ с преобладаване на инсулинолечението
5. При пациентите на възраст над 45 год. със ЗД тип 2 и КАБ статистически значимо преобладава синусовия ритъм, за разлика от групата без КАБ, при които преобладава предсърдното мъждене. При пациентите на възраст под 45 год. такава сигнификантна разлика не се наблюдава
6. Неприлагането на статинова терапия след като са установят нарушения в липидния статус, повишава риска от КАБ при пациентите със ЗД тип 2 независимо от възрастта и пола
7. Сигнификантна разлика в стойностите на гликирания хемоглобин в зависимост от пола се намери при пациентите с ОМИ и ЗД тип 2 със значимо по-висока средна стойност в подгрупата на жените
8. Статистически значимо по-високи средни стойности за креатинина при САП и НАП има общо в групата ЗД тип 2 и КАБ, както и сигнификантно по-високи средни стойности за НАП при женския пол. Липсват сигнификантни различия по отношение стойностите на пикочната киселина, hs-CRP и за двете групи пациенти със ЗД тип 2 с и без КАБ, без разлика за двата пола

9. Приложеният бинарен логистичен регресионен анализ установи наличие на прагови стойности за комплексните показатели: пол, ВМІ, продължителност на ЗД тип 2, АХ и комбинации с други РФ, сърдечен ритъм, гликиран хемоглобин, левокамерна сегментна кинетика, предхождаща статинова терапия
10. Създаденият прогностичен модел за възникване на КАБ при пациентите със ЗД тип 2, въз основа на който се разпределят в ниско-, умерено- и високорискова група, дава възможност за прецизиране на диагностиката и терапевтичното поведение

ПРИНОСИ СПОРЕД ДИСЕРТАНТА

С оригинален характер са:

1. За първи път у нас е проведено значително по обем научно изследване при голяма група пациенти със ЗД тип 2 с и без КАБ, както и такава само с рискови фактори и без КАБ, за установяване на зависимости, свързани с клиничните, лабораторни и инструментални данни
2. Създаването на прогностичен модел за възникване на КАБ при пациенти със ЗД тип 2 въз основа на получени прагови стойности на клинични, лабораторни и инструментални комплексни показатели
3. Доказването, че при мъже тежестта на коронарната морфология на КАБ корелира с по-голяма продължителност на ЗД тип 2, докато при жени такава зависимост липсва

С потвърдителен характер са:

1. Потвърждаването, че мъжкият пол е сигнификатно значим рисков фактор за КАБ и при пациентите със ЗД тип 2, като не се установява статистически значима разлика по отношение средната възраст на пациентите със ЗД тип 2 с и без КАБ
2. Комбинацията от рискови фактори АХ, тютюнопушене и фамилна обремененост, установена като статистически значима за групата пациенти под 45 год. със ЗД тип 2 и КАБ, а за групата над 45 год. – АХ
3. Установеното, че при пациентите на възраст под 45 год. със ЗД тип 2 преобладава едноклоновото коронарно засягане и за тях статистически значима е стойността на триглицеридите
4. Потвърждаването, че изборът на терапевтична стратегия при пациентите със ЗД тип 2 зависи от клоновостта на КАБ – при стволова стеноза и триклонова коронарна болест се прилага bypass хирургия, а при едно- и двуклонова болест – интервенционална коронарна реваскуларизация
5. „Тихата исхемия“ е най-честата клинична форма на КАБ при пациентите със ЗД тип 2 независимо от възрастта и пола

ПУБЛКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **М. Радкова**, Б. Славчев, Т. Донова. Коронарна артериална болест при пациенти със и без захарен диабет – клиничен и инструментален анализ. I част Сърдечно-съдови заболявания, бр.3/2018,
2. Н. Димитров, Я. Симова, Х. Матеев, **М. Радкова**, П. Павлов и И. Ташева. Избор на стратегия при остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента в групи пациенти с различен риск за исхемични усложнения Сърдечно-съдови заболявания, бр.2/2012
3. Д. Смилкова и **М. Радкова**. Климакс и сърдечно-съдови заболявания Сърдечно-съдови заболявания, бр.2/2006
4. Smilkova, D., **Radkova, M.** Current management of stable stenocardia (2004) General Medicine, 6 (3), pp. 38-48

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. М. Радкова, Подмладения Миокарден Инфаркт: клиничен и инструментален анализ от два Ангиографски центъра, постер, VIII Национален конгрес по интервенционална кардиология, 9-12 ноември 2017 год., Пловдив
2. доц. П. Гацов, д-р М. Радкова, д-р Г. Стамболийски, д-р Ж. Гергелчева, „Два случая на ОКС с тромбоза на ЛКА при млади мъже след прием на анаболни стероиди“, XIII Национален конгрес по кардиология, 4 – 7 октомври 2012 год., Интер ЕКСПО Център, София