

АССОЦИАЦИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ АРТЕРИЙ
С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ У ЭТНИЧЕСКИХ КЫРГЫЗОВ

Керимкулова А.С.^{1,2}, Арапова Р.К.¹, Лунегова О.С.²,
Бекташева Э.Э.¹, Миррахимов Э.М.¹

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева¹
Национальный Центр кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова²
Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Цель: изучить ассоциацию толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) экстракраниального отдела сонных артерий с инсулинорезистентностью (ИР) в группе этнических кыргызов.

Материал и методы: в исследование включались этнические кыргызы, постоянные жители Кыргызской Республики. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование со сбором жалоб, анамнеза и объективного осмотра; измерялись антропометрические параметры (рост, вес, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ)), артериальное давление АД, подсчитывался индекс массы тела. Лабораторные анализы включали определение липидного спектра, сахара (натощак) плазмы крови и инсулина крови. За ИР принимались состояния при значениях индекса НОМА $\geq 2,77$. ТИМ сонных артерий исследовалась с помощью линейного сосудистого датчика 7,5 МГц (Phillips-SD 800).

Результаты: в исследование включено 144 этнических кыргызов (69 мужчин, 75 женщин) 35 – 73-х (средний возраст $51,03 \pm 8,2$) лет. Все пациенты были распределены на группы по квартилям индекса НОМА: $<1,26$; $1,26-1,97$; $1,98-3,26$; $\geq 3,27$. ТИМ увеличивалась с ростом квартиля индекса НОМА ($p < 0,05$). Выявлена корреляция ТИМ с гликемией натощак, триглицеридами, ОТ, ОТ/ОБ и индексом НОМА ($p < 0,05$). Заключение: в группе этнических кыргызов ТИМ экстракраниального отдела сонных артерий ассоциируется с ИР.

Ключевые слова: субклинический атеросклероз, сонные артерии, инсулинорезистентность.

УЙКУ АРТЕРИЯЛАРЫНЫН СУБКЛИНИКАЛЫК АТЕРОСКЛЕРОЗУ
ИНСУЛИНТУРУКТУУЛУК МЕНЕН БАЙЛАНЫШЫ

Керимкулова А.С.^{1,2}, Арапова Р.К.¹, Лунегова О.С.²,
Бекташева Э.Э.¹, Миррахимов Э.М.¹

И.К.Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы¹
М.Миррахимов атындагы Улуттук кардиология жана терапия борбору²
Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Изилдөө максаты: кыргыз этникалык топтогу уйку артерияларынын экстракраниалдык бөлүмүнүн интима-медиа комплексинин калыңдыгынын инсулинтуруктуулук менен байланышын изилдөө.

Материалдар жана ыкмалар: изилдөөгө этникалык кыргыздар, Кыргыз Республикасынын туруктуу жашоочулары, киргизилген. Пациенттерге жалпы клиникалык текшерүү: даттануу жыйнамы, анамнез чогултуу жана объективдүү кароо өткөрүлгөн; антропометрикалык параметрлер (бою, салмагы, бел курчоосу (БК), сан курчоосу (СК)); кан басымы өлчөнгөн; дене салмагынын индекси эсептелген. Лаборатордук анализдерге липиддик спектр, кандагы кант (ачкарын), кандагы инсулин көрсөткүчтөрү аныкталган. Инсулинтуруктуулук абалына индекс НОМА $\geq 2,77$ көрсөткүчү алынган. Уйку артерияларынын интима-медиа комплексинин калыңдыгыны линейлүү кан тамыр датчиги 7,5 МГц (Phillips-SD 800) жардамы менен текшерилген.

Натыйжасы: изилдөөгө 144 этникалык кыргыздар алынган (69 эркек, 75 аял) 35-73 жашка чейин (орто курагы $51,03 \pm 8,2$). Бардык пациенттер индекс НОМА квартилине жараша төрт топко бөлүнгөн: $<1,26$; $1,26-1,97$; $1,98-3,26$; $\geq 3,27$. Индекс НОМА квартили көбөйүүсү менен интима-медиа комплексинин жоондугу да көбөйгөн ($p < 0,05$). Интима-медиа комплексинин калыңдыгы гликемия, триглицерид, БК, СК, БК/СК, жана индекс НОМА көрсөткүчтөрү менен корреляциясы аныкталган ($p < 0,05$).

Жыйынтыгы: изилденген этникалык кыргыздар тобунда уйку артерияларынын экстракраниал бөлүмүнүн интима-медиа комплексинин калыңдыгы инсулинтуруктуулук менен байланышта.

Негизги сөздөр: субклиникалык атеросклероз, уйку артериялар, инсулинтуруктуулук.

ASSOCIATION OF SUBCLINICAL CAROTID ATHEROSCLEROSIS WITH INSULIN
RESISTANCE IN GROUP OF ETHNIC KYRGYZES

Kerimkulova A.S.^{1,2}, Arapova R.K.¹, Lunegova O.S.²,
Bektasheva E.E.¹, Mirrakhimov E.M.¹

I.K. Ahunbaev Kyrgyz State Medical academy¹
National Centre of Cardiology and internal medicine named by academician M. Mirrakhimov²
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. Aim: to assess relationship of intima-media thickness (IMT) of carotid arteries with insulin resistance (IR) in group of ethnic Kyrgyzes. Material and methods: we investigated, therefore, the relationship between IMT and IR in 144 ethnic Kyrgyzes (69 males, 75 females) 36-73 years (average age was $51,03 \pm 8,2$), which permanently inhabit Kyrgyz Republic. We performed clinical investigation, anthropometrical evaluation (weight, height, waist (WC) and hip circumference (HC)), checked blood pressure and calculated body mass index in all participants. Laboratory analysis: fasting plasma glucose, lipid spectrum and insulin were determined. IR was confirmed at Homeostasis model assessment (НОМА) $\geq 2,77$. Carotid IMT was scanned by B-mode ultrasound using a 7.5-MHz transducer (Phillips-SD 800).

Results: HOMA meanings were divided into quartiles: $<1,26$; $1,26-1,97$; $1,98-3,26$; $\geq 3,27$. Patients in the highest HOMA quartile were found to have elevated carotid IMT ($p < 0,05$). We also revealed correlation of carotid IMT with fasting glucose, triglycerides, WC, WC/HC and HOMA ($p < 0,05$).

Conclusion: IR was associated with carotid IMT in group of ethnic Kyrgyzes.

Key words: subclinical atherosclerosis, carotid arteries, insulin resistance.

Введение.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из ведущих причин повышенной заболеваемости и смертности среди населения многих стран [1]. Факторы, предрасполагающие к развитию ССЗ: абдоминальное ожирение (АО), артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе – в совокупности составляют метаболический синдром (МС) [2]. В исследованиях показано, что МС служит значимым предиктором коронарной болезни сердца, инсульта и сахарного диабета (СД) 2 типа [3-5].

Важным суррогатным маркером ССЗ является толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий, полученная с помощью ультразвуковой неинвазивной диагностики. Увеличение каротидной ТИМ предшествовало развитию кардиоваскулярных осложнений [6-8]. Исследования выявили тесную взаимосвязь ТИМ с такими традиционными факторами риска ССЗ, как возраст, ожирение, курение, АГ, дислипидемия, гиперурикемия, СД 2 типа [8, 9]. При этом особый интерес исследователей вызывает патология углеводного обмена. Так, нарушение толерантности к глюкозе ассоциировалось с повышенным риском ССЗ [10-12]. Исследования показали увеличение ТИМ сонных артерий у больных с СД 2 типа, по сравнению с пациентами без диабета [13, 14]. Исследования ассоциации ТИМ с инсулинорезистентностью (ИР) в кыргызской этнической группе ранее не проводились.

Цель исследования: изучение возможной ассоциации ТИМ экстракраниального отдела сонных артерий с ИР в группе этнических кыргызов.

Материал и методы исследования.

В исследование включались этнические кыргызы, постоянно проживающие на территории Кыргызской Республики, старше 35 лет, обратившиеся в ответ на объявление о предстоящем исследовании. В исследование не включались: пациенты с тяжелыми хроническими заболеваниями печени, почек, дисфункцией щитовидной железы, получающие терапию кортикостероидами, инсулином, беременные и лактирующие женщины. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова.

Пациентам проведено общеклиническое обследование, включавшее сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр с измерением антропометрических параметров (рост, вес, окружность талии (ОТ), бедер (ОБ)), систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Рассчитывались соотношение ОТ/ОБ, а также индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Ожирение устанавливалось при $ИМТ \geq 30 \text{ кг/м}^2$. Индекс НОМА рассчитывался по формуле: $НОМА = \text{инсулин сыворотки крови (}\mu\text{IU/ml)} \times \text{сахар плазмы (ммоль/л)} / 22,5$. ИР диагностировалась при значениях индекса НОМА $\geq 2,77$.

Лабораторные исследования включали анализ: сахара (натощак) плазмы крови, липидный спектр (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-ХС)) и инсулин. В результате центрифугирования из образцов

крови отделялась сыворотка, которая замораживалась до -20°C . Все биохимические анализы были проведены в Dir adjoint du département Hommes, Natures, Musée de l'Homme (Париж, Франция). Холестерин липопротеинов низкой плотности (ЛПНП-ХС) высчитывался по формуле Friedwald W. [15].

Измерение толщины каротидного комплекса интима-медиа. Для оценки субклинического атеросклероза и структурных изменений сосудистой стенки измерялась ТИМ экстракраниального отдела правой и левой сонных артерий. Измерение ТИМ проводилось с помощью эхокардиографа Phillips-SD 800 линейным сосудистым датчиком 7,5 МГц в средней трети сосуда, по задней стенке общей сонной артерии в участках, свободных от атером. Значения ТИМ в систолу и диастолу усреднялись. Для расчетов использовался средний показатель ТИМ правой и левой сонных артерий. Измерения параметров сонных артерий оценивали в соответствии с критериями European Carotid Surgery Trialists, 1991 год [16].

Статистический анализ проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Соответствие вида распределения переменных закону нормального распределения анализировалось с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения переменных с нормальным распределением использовался t критерий Стьюдента, данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Переменные с непараметрическим распределением сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни, данные представлены как медиана (25й - 75й квартили). Сравнение групп по бинарному признаку проводилось по критерию χ^2 . Различия между несколькими несвязанными группами рассчитывались с помощью H-критерия Краскела-Уоллиса. Для изучения связи между переменными применялась ранговая корреляция по Спирмену. Критерием статистической значимости считались значения $p < 0,05$.

Результаты.

В таблице 1 представлена клиническая характеристика включенных в исследование 144 пациентов (69 мужчин, 75 женщин), в возрасте от 36 до 73 (средний возраст $51,03 \pm 8,2$) лет. При этом у 73 (51%) пациентов обнаружена АГ, у 10 (6,9%) – СД 2 типа. По клинико-лабораторным параметрам мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровням гликемии, ОХ и ЛПНП-ХС. Тем не менее, у мужчин отмечались более высокие значения АД, ОТ/ОБ, ТГ и ТИМ. У женщин были выше уровни ЛПВП-ХС (табл.1).

По наличию ИР всех пациентов распределили на подгруппы: с ИР (n=44) и без ИР (n=100) (табл. 2). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, но разнородны по гендерному составу: у мужчин чаще встречалась ИР ($p < 0,05$). Среди пациентов с ИР отмечались большие значения ИМТ, ОТ/ОБ и чаще встречались АО с АГ. ТИМ была значимо больше у пациентов с ИР (табл.2).

Нами была проанализирована взаимосвязь ТИМ с антропометрическими параметрами и показателями углеводного обмена. Выявлена значимая корреляция ТИМ с уровнем гликемии натощак, ТГ, индексом НОМА, ИР, а также с показателями АО: ОТ и ОТ/ОБ (табл.3). Кроме того, ТИМ значимо коррелировала с ИМТ ($r=0,216$;

Таблица 1.

Клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов

	Всего (n=144)	Мужчины (n=69)	Женщины (n=75)
Возраст, лет	51,03 ± 8,2	51,9 ± 8,7	50,2 ± 7,7
Курение, n (%)	26 (18,1)	26 (37,7)	0 (0)
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,08	0,96 ± 0,06	0,85 ± 0,07*
ИМТ [#] , кг/м ²	28 (25-31)	28 (25-30)	27 (24-31)
САД [#] , мм.рт.ст.	136 (126-150)	140 (129-155)	132 (123-143) ^ε
ДАД [#] , мм.рт.ст.	89 (81-96)	92 (85-100)	86 (78-92) [^]
Сахар [#] , ммоль/л	5,4 (5,1-5,9)	5,4 (5,2-6,3)	5,4 (5,1-5,8)
ОХ, ммоль/л	5,2 ± 1,02	5,3 ± 0,9	5,0 ± 1,07
ЛПВП-ХС [#] , ммоль/л	1,2 (0,9-1,4)	1,02 (0,8-1,3)	1,27 (1,06-1,6)*
ЛПНП-ХС, ммоль/л	3,2 ± 0,9	3,4 ± 0,9	3,1 ± 0,9
ТГ [#] , ммоль/л	1,2 (0,9-1,7)	1,5 (1,1-2,3)	1,1 (0,8-1,3)*
Индекс НОМА	9,9 (5,4-16,6)	5,6 (4,2-8,3)	15,4 (10,8-20,5)*
ТИМ [#] , мм	0,7 (0,6-0,8)	0,74 (0,6-0,8)	0,69 (0,6-0,7) [^]

Примечания: здесь и далее в таблицах 2,3: ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ОХ – общий холестерин; ЛПВП-ХС – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПНП-ХС – холестерин липопротеинов низкой плотности; ТГ – триглицериды; ТИМ – средняя толщина комплекса интима-медиа; [#] – данные представлены как Ме (25%-75%); в сравнении с мужчинами: ^ε - p<0,05; [^] - p<0,01; * - p<0,0001.

Таблица 2.

Клинические и лабораторные показатели обследованных пациентов в зависимости от инсулинорезистентности

	ИР нет (n=100)	ИР есть (n=44)
Возраст, лет	50,7 ± 8,04	51,7 ± 8,7
ИМТ, кг/м ²	26,9 ± 4,3	30,5 ± 4,2 [§]
ОТ/ОБ	0,88 ± 0,07	0,96 ± 0,06 [§]
Мужчины, n (%) / женщины, n (%)	42 (42) / 58 (58)	27 (61,4) / 17 (38,6)*
АО, n (%)	34 (34)	33 (75) [§]
АГ, n (%)	43 (43)	30 (68,2)**
ТИМ, мм	0,069 ± 0,01	0,075 ± 0,01*

Примечания: АО – абдоминальное ожирение; АГ – артериальная гипертензия; * - p<0,05; ** - p<0,01; [§] - p<0,00001.

Таблица 3.

Корреляция ТИМ с показателями углеводного обмена

	Все пациенты (n=144)	
	r	p
ОТ	0,299	0,0003
ОТ/ОБ	0,382	0,000002
Сахар	0,266	0,001
ТГ	0,268	0,001
Индекс НОМА	0,257	0,002
Инсулинорезистентность	0,175	0,04

Примечания: r – коэффициент корреляции Спирмена.

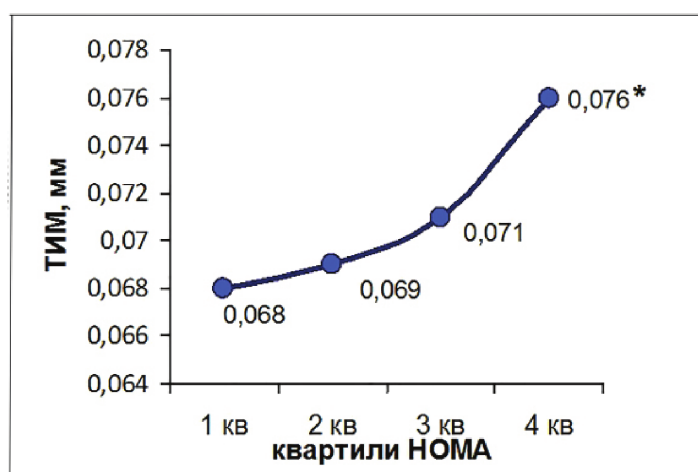


Рис 1. Значения ТИМ (в мм) в зависимости от квартиля индекса НОМА.

Примечания: границы квартилей индекса НОМА: <1,26; 1,26-1,97; 1,98-3,26; ≥ 3,27;

ТИМ – средняя толщина комплекса интима-медиа; * - $p < 0,05$.

$p < 0,01$).

Далее значения индекса НОМА были распределены на квартили. ТИМ проанализирована в зависимости от квартиля индекса НОМА. Выявлено значимое увеличение ТИМ по мере роста квартиля НОМА ($p < 0,05$) (рис. 1).

Обсуждение.

В настоящем исследовании были изучены этнические кыргызы – мужчины и женщины, сопоставимые по возрасту и ИМТ. Нами было выявлено, что в группе этнических кыргызов ИР положительно коррелирует с ТИМ экстракраниального отдела сонных артерий.

Клиническая симптоматика ССЗ фактически появляется при далеко зашедшем атеросклеротическом процессе. Используемые в настоящее время различные методы диагностики (стресс-электрокардиография, стресс-эхокардиография, коронароангиография, радиоизотопное сканирование) зачастую выявляют атеросклеротическое поражение сосуда, когда оно становится значимо прогрессирующим и / или окклюзивным. В свете этого надежным методом диагностики начального атеросклероза признается оценка ТИМ сонных артерий. Так, утолщение ТИМ считается результатом совокупных изменений внутренних структурно-функциональных свойств сосуда, и отображает субклинический атеросклероз [17]. Оценка ТИМ сонных артерий обеспечивает раннюю и неинвазивную диагностику атеросклероза на доклинической, преокклюзивной стадии заболевания [8]. В исследованиях повышение ТИМ сонных артерий ассоциировалось с кардиоваскулярными факторами риска и осложнениями ССЗ, являясь независимым предиктором инфарктов миокарда и инсультов у асимптоматичных пациентов [8].

В исследованиях показана ассоциация увеличения ТИМ сонных артерий с ожирением [18]. В настоящей работе также выявлена взаимосвязь каротидной ТИМ с ИМТ, однако, корреляция с ОТ и ОТ/ОБ была более значимая. Некоторые исследования показали, что критерии АО (например, ОТ) являются более лучшими предикторами субклинического атеросклероза, выявленного с помощью ТИМ, чем показатели общего ожирения (ИМТ) [19,20]. Действительно, ОТ прочно

ассоциируется с прогрессированием атеросклероза. У пациентов с ожирением наблюдается ряд разнообразных морфологических изменений в сердечно-сосудистой структуре и функции [21]. Однако наличие АО предрасполагает к МС и ССЗ. Так, лица с центральным распределением жировой ткани отличаются повышенным риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [22], включая инсульт, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда.

Ведущим признаком ожирения является ИР, ассоциирующаяся с множественными сердечно-сосудистыми факторами риска (висцеральное ожирение, дислипидемия, АГ и хроническое воспаление) [23]. Молекулярные исследования показали, что ИР играет ключевую роль на каждой стадии атеросклероза: от инициации и прогрессирования раннего атеросклероза до формирования клинически значимых атером [24]. Гиперинсулинемия обладает прямым проатерогенным эффектом, поскольку она содействует выработке эндотелина-1, экспрессии молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и адгезии моноцитов [25]. Тем не менее, клиническая значимость ИР в развитии атеросклероза требует дальнейшего изучения.

Andreozzi F. с соавторами [26] при обследовании пациентов с увеличением каротидной ТИМ обнаружили худшие показатели гликемического профиля, снижение чувствительности к инсулину и значимое угнетение функции панкреатических β -клеток. В исследованиях также показано, что коронарный атеросклероз и нестабильность атером более выражены у пациентов, предрасположенных к диабету, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе [27]. В исследовании Wang Z. с соавторами [17] выявили ускорение развития сосудистых аберраций сонных артерий при гипергликемии. В настоящей работе в группе этнических кыргызов уровень гликемии натощак также значимо коррелировал с ТИМ сонных артерий, кроме того, у пациентов с ИР значения ТИМ были больше, чем у лиц без ИР.

Заключение.

Настоящее исследование продемонстрировало, что в группе этнических кыргызов ИР ассоциируется с ТИМ

экстракраниального отдела сонных артерий. Полученные результаты показывают, что каротидная ТИМ может служить потенциальным маркером, визуализирующим метаболическую дисфункцию организма. Принимая во внимание неинвазивность, относительную дешевизну и отсутствие лучевой нагрузки, ультразвуковая оценка ТИМ сонных артерий может быть рекомендована к применению. Тем не менее, очевидна необходимость последующих, более масштабных исследований для подтверждения обоснованности использования каротидной ТИМ как дополнительного маркера нарушения метаболизма глюкозы.

Литература:

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963):117-171.
2. Eckel R.H., Cornier M.A. Update on the NCEP ATP-III emerging cardiometabolic risk factors. *BMC Med* 2014; 26;12:115.
3. Fan J., Song Y., Chen Y., et al. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013;12;168(5):4761-8.
4. Santaniemi M., Ukkola O., Malo E., et al. Metabolic syndrome in the prediction of cardiovascular events: the potential additive role of hsCRP and adiponectin. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21(10):1242-1248.
5. DeBoer M.D., Gurka M.J., Woo J.G., Morrison J.A. Severity of the metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes between childhood and adulthood: the Princeton Lipid Research Cohort Study. *Diabetologia* 2015;58(12):2745-2752.
6. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L., et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007;115:459e67.
7. Stein J.H., Korcarz C.E., Hurst R.T., et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force. Endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93e111.
8. Eikendal A.L., Groenewegen K.A., Anderson T.J., et al. Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension* 2015;65(4):707-713.
9. Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., et al. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232-38.
10. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233e40.
11. Haffner S.J., Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;8A(115 Suppl.):6Se11S.
12. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129e39.
13. Haffner S.M., Agostino Jr R.D., Saad M.F., et al. Carotid artery atherosclerosis in type-2 diabetic and nondiabetic subjects with and without symptomatic coronary artery disease (the insulin resistance atherosclerosis study). *Am J Cardiol* 2000;85:1395e400.
14. Bonora E., Kiechl S., Oberhollenzer F., et al. Impaired glucose tolerance, type II diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck study. *Diabetologia* 2000;43:156e64.
15. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
16. European Carotid Surgery Trialists` Collaborative Group. MRC – European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70–99%) or with mild (0–29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991;337:1235–43.
17. Wang Z.H., Gong H.P., Shang Y.Y., et al. An integrative view on the carotid artery alterations in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012;42(5):496-502.
18. Charakida M., Khan T., Johnson W., et al. Lifelong patterns of BMI and cardiovascular phenotype in individuals aged 60-64 years in the 1946 British birth cohort study: an epidemiological study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2(8):648-54.
19. Yan R.T., Yan A.T., Anderson T.J., et al. The differential association between various anthropometric indices of obesity and subclinical atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;207(1):232-238.
20. Recio-Rodriguez J.I., Gomez-Marcos M.A., Patino-Alonso M.C., et al. Abdominal obesity vs general obesity for identifying arterial stiffness, subclinical atherosclerosis and wave reflection in healthy, diabetics and hypertensive. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:3.
21. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113:898–918.
22. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
23. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-1607.
24. Bornfeldt K.E., Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab* 2011;14(5):575-585.
25. Marini M.A., Frontoni S., Succurro E., et al. Insulin clearance is associated with carotid artery intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2013; 229(2):453-458.
26. Andreozzi F., Gastaldelli A., Mannino G.C., et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction. *Atherosclerosis* 2013;229(2):277-281.
27. Kurihara O., Takano M., Yamamoto M., et al. Impact of prediabetic status on coronary atherosclerosis: a multivessel angiographic study. *Diabetes Care* 2013;36:729e33.