

**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ.КИРИЛ И МЕТОДИЈ“**

**Медицински факултет – Скопје  
Постдипломски студии по Јавно здравје**

**Ј.З.У. ОПШТА БОЛНИЦА , Охрид**

**ВЛИЈАНИЕТО НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС  
ВРЗ ЈАГЛЕХИДРАТНИОТ И ЛИПИДНИОТ СТАТУС  
КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО РЕГУЛИРАН ДИЈАБЕТЕС**

**МАГИСТЕРСКИ ТРУД**

**Ментор:**

**проф. д-р Бети Зафирова-Ивановска**

**Кандидат:**

**Јане Стојановски**

**Скопје, 2024**

# **ВЛИЈАНИЕТО НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ВРЗ ЈАГЛЕХИДРАТНИОТ И ЛИПИДНИОТ СТАТУС КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО РЕГУЛИРАН ДИЈАБЕТЕС**

## **АПСТРАКТ**

Распространетоста на дијабетесот, на светско рамниште, се смета дека изнесува приближно 336 милиони луѓе, во рамките на кои, околу 90 % страдаат од Дијабетес Мелитус тип 2 (ДМТ2). Во 2011 година, дијабетесот бил рангиран како глобална пандемија, а, во актуелниов момент, бројноста на пациентите е, сè уште, во постојан раст.

Како метаболичко нарушување, ДМТ2 е поврзан со низа симптоми и со негативни дејства кои го влошуваат квалитетот на човековиот живот, и воедно, придонесуваат за драматично зголемен раст на смртноста кај заболените лица. Третманот и регулирањето на ДМТ2 бара скапи медицински прегледи, лекаства и дополнителни здравствени трошоци, но, во подеднаква мера, води и кон намалување на индивидуалната работоспособност и продуктивност. И, додека фармацевтските компании се залагаат за изнаоѓање подобри лекови, многу влади во светот сметаат дека главниот акцент треба да се стави на спречување на развојот на оваа широко распространета болест. По дефиниција, Дијабетес мелитус или поедноставено, дијабетесот, го претставуваат група заболувања кои ги карактеризираат високи нивоа на глукоза во крвта, а се резултат на нарушувањата на телесната способност да се создаде или да се употреби инсулинот. На физиолошко рамниште, во зависност од степенот на хипергликемијата, дијабетесот, го поттикнува ризикот од микроваскуларни оштетувања на ниво на ретинопатија, нефропатија и невропатија, како и од микроваскуларни компликации, на ниво на исхемични срцеви заболувања, удари и периферни васкуларни нарушувања, и во основа, може да се каже дека е тесно поврзан со намалениот опфат на животниот век со специфични дијабетни потешкотии и со деградираниот квалитет на живот.

Во контекст на актуелново истражување, вниманието ќе го насочивме кон резултатите кои со својата показателност и релевантност ќе укажуваат на степенот на влијанието на ДМТ2, врз јаглехидратниот и липидниот статус кај пациентите со регулиран дијабетес, наспрема здравите индивидуи, кај дел од нашата популација.

**Клучни зборови:** Дијабетес мелитус тип 2, јаглехидратен метаболизам, хипергликемија, липиден метаболизам, хиперлипидемија, пациенти

# **THE IMPACT OF DIABETES MELITUS TYPE 2 ON CARBOHYDRATE AND LIPID STATUS AT PATIENTS WITH REGULATED DIABETES**

## **ABSTRACT**

The prevalence of diabetes worldwide is estimated at approximately 336 million people, of whom about 90% suffer from type 2 diabetes mellitus (DMT2). In 2011, diabetes was ranked as a global pandemic, and at the moment, the number of patients is still growing.

As a metabolic disorder, DMT2 is associated with a number of symptoms and adverse effects that impair the quality of human life, and also contribute to a dramatically increased mortality at patients. The treatment and regulation of DMT2 requires expensive medical examinations, medications and additional health costs, but, to an equal level, also leads to a reduction of individual work capacity and productivity. And while pharmaceutical companies are pushing for better drugs, many governments around the world believe that the main emphasis should be on preventing the development of this widespread disease. By definition, diabetes mellitus, or simply diabetes, is a group of diseases characterized by high blood glucose levels that result from impairments in the body's ability to produce or use insulin. At the physiological level, depending on the degree of hyperglycemia, the diabetes increases the risk of microvascular damages at the level of retinopathy, nephropathy and neuropathy, as well as microvascular complications, at the level of ischemic heart disease, strokes and peripheral vascular disorders, and we can say, it is closely related to reduced life expectancy with specific, diabetic complications, and degraded quality of life.

In the context of current research, we focus on the analyzes, that will indicate the degree of impact of DMT2 on carbohydrate and lipid status at patients with diabetes with their indicator and relevance, versus healthy individuals, at a part of our population.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, carbohydrate metabolism, hyperglycaemia, lipid metabolism, hyperlipidaemia, patients

## **СОДРЖИНА**

# **ВЛИЈАНИЕТО НА ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС ТИП 2 ВРЗ ЈАГЛЕХИДРАТНИОТ И ЛИПИДНИОТ СТАТУС КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО РЕГУЛИРАН ДИЈАБЕТЕС**

## **I ВОВЕД**

**I.1 Теориска заднина на проблемот–патофизиологија на ДМТ2**

**I.2 ДМТ2 и јаглехидратниот метаболизам**

**I.3 ДМТ2 и липидниот метаболизам**

## **II РЕКАПИТУЛАЦИЈА И ПОСТАВУВАЊЕ ХИПОТЕЗА**

## **III ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

## **IV МАТЕРИЈАЛИ**

## **V МЕТОДИ НА АНАЛИЗА**

## **VI СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА**

## **VII ДИСКУСИЈА**

## **VIII ЗАКЛУЧОК И ПРЕПОРАКИ**

## **IX ЛИТЕРАТУРА**

**Кратенки кои се употребуваат во текстот, по редослед на појавување**

ДМТ 2 – Дијабетес мелитус тип 2

ОГТТ – ОGGT – орален тест за глюкозна толернција

GLUT - глюкозни транспортери

АТП – аденозин-3-фосфат

АДП – аденозин-2-фосфат

АМП – аденозин-1-фосфат

ТГ – триглицериди

СМК – слободни масни киселини

VLDL – липопротеини со многу ниска густина

LDL – липопротеини со ниска густина

HDL - липопротеини со висока густина

SREB2 - Steroid Response Element Binding Protein

## I. ВОВЕД

Распространетоста на дијабетесот, на светско рамниште, се смета дека изнесува приближно 336 милиони луѓе, во рамките на кои, околу 90 % страдаат од Дијабетес Мелитус тип 2 (ДМТ2) (Whiting DR, et al., 2010-2011). Во 2011 година, дијабетесот бил рангиран како глобална пандемија, а, во актуелниов момент, бројноста на пациентите е, сè уште, во постојан раст.

Како метаболичко нарушување, ДМТ2 е поврзан со низа симптоми и со негативни дејства кои го влошуваат квалитетот на човековиот живот, и воедно, придонесуваат за драматично зголемен раст на смртноста кај заболените лица. Третманот и регулирањето на ДМТ2 бара скапи медицински прегледи (Zhang P, et al., 2010/2030), лекаства и дополнителни здравствени трошоци, но, во подеднаква мера, води и кон намалување на индивидуалната работоспособност и продуктивност. И, додека фармацевтските компании се залагаат за изнаоѓање подобри лекови, многу влади во светот сметаат дека главниот акцент треба да се стави на спречување на развојот на оваа широко распространета болест.

По дефиниција, Дијабетес мелитус или поедноставено, дијабетесот, го претставуваат група заболувања кои ги карактеризираат високи нивоа на глукоза во крвта, а се резултат на нарушувањата на телесната способност да се создаде или да се употреби инсулинот. Притоа, дијабетесот може да биде присутен со карактеристични симптоми, како што се: жед, полиурија, замаглување на видот и губење на телесна тежина, но, симптомите не мора да бидат премногу изразени, а некогаш може и да отсутнуваат. На физиолошко рамниште, во зависност од степенот на хипергликемијата, дијабетесот го поттикнува ризикот од микроваскуларни оштетувања на ниво на ретинопатија, нефропатија и невропатија, како и од микроваскуларни компликации, на ниво на исхемични срцеви заболувања, удари и периферни васкуларни нарушувања и, во основа, може да се каже дека е тесно поврзан со намалениот опфат на животниот век со специфични дијабетни потешкотии и со деградираниот квалитет на живот (“Diabetes,” n.d.).

На биохемиско рамниште, неколку патогени процеси се вклучени во развојот на дијабетесот. Тие ги вклучуваат процесите кои што ги уништуваат Бета-клетките со последователна инсулинска дефициентност, како и другите клетки, при што доаѓа до резистенција на инсулинската акција. Како што е познато, абнормалностите во

јагленохидратниот и масниот метаболизам се должат на намалената активност на инсулиноот во однос на целните ткива, како резултат на инсензитивност или на недостаток на инсулин. (WHO Commission on Social Determinants of Health and World Health Organization, 2008).

Во контекст на актуелно истражување, вниманието го насочивме кон резултатите кои со својата показателност и релевантност укажуваат на степенот на влијанието на ДМТ2, врз јагленохидратниот и липидниот статус кај пациентите со регулиран дијабетес, кај дел од нашата популација.

### **I.1 Теориска заднина на проблемот – базични принципи и патофизиологија на Дијабетес мелитус тип 2 (ДМТ2) \***

Во актуелниот момент, ДМТ2 е најчеста форма на дијабетес. Милиони луѓе од целиот свет се веќе дијагностицирани со ДМТ2, а бројката на тие кои не се дијагностицирани е уште поголема. Доколку самата болест е недијагностицирана или е лошо водена, лицата со ДМТ2 се подложни и на поголем ризик за развој од кардиоваскуларни заболувања. Како резултат на оштетувањата на нервите и на крвните садови, како и поради бубрежните заболувања (кои резултираат со дијализа или со трансплантација), ризикот од дијабетесот вклучува и потенцијална опасност од губење на видот, ампутација на стапалата и на нозете.

\*Во историски контекст терминот Дијабетес Мелитус (Diabetes Mellitus) потекнува од античкиот грчки јазик (**diabetes**, во груб превод - „блага урина“). Речиси 2000 години, дијабетесот се препознава како разорувачка и смртоносна болест. Античките лекари од првиот век н.е. ја опишувале деструктивната природа на оваа состојба, но, иако ја препознавале според конкретните симптоми, немале лек да ја третираат ефикасно.

До 20-от век, како метод, се провлекувал методот на мониторирање на шеќерот и се до откриењето на инсулиноот, многу малку можело да се стори за пациентите кои страдале од дијабетес. Всушност, препорачуваната нискокалорична исхрана ги продолжувала животите на пациентите но, истовремено, ги заслабувала и изгладнувала. Во 1921 година, медицинари во Канада, со инсулин ги третирале пациентите што боледувале од дијабетис и успеале да ги намалат високите нивоа на шеќер во крвта. Од тој прв напредок во медицината може да се проследи континуиран прогрес и олеснување на животот на луѓето со дијабетес. Во педесетите години од 20 век се разграничуваат двата типа на дијабетес, тип еден, инсулински сензитивен и тип два, инсулински незензитивен. Во 21-век, истражувачите продолжуваат да го унапредуваат начинот на кој се третира дијабетесот. (Lakhtakia, 2013a)

Од не помала важност е и периодот пред појавата на ДМТ2. Луѓето, речиси редовно, манифестираат преддијабетски нивоа на глукоза во крвта кои што се повисоки од нормалните, иако, сè уште, не доволно високо изразени за да се дијагностицираат како дијабетичари. Поновите истражувања докажуваат дека и одредени оштетувања на ткивата, особено оние на срцето и на циркулаторниот систем, можат да бидат присутни уште во текот на преддијабетската фаза (DePaula et al., 2008b)

Дијабетесот, покрај другото, е опишан и како метаболичко нарушување со повеќекратна етиологија, која се карактеризира: со хронична хипергликемија, со нарушување на јагленохидратниот, масниот и на протеинскиот метаболизам, резултирајќи со дефект во инсулинската секреција, инсулинската акција или со обете заедно (Alberti KG, et al., 1998).

Метаболичкиот синдром е повеќеслојна болест поврзана со метаболички нарушувања, често придружени со ДМТ2. Додека второто е поврзано со инсулинска резистенција, метаболичкиот синдром е, главно, карактеристичен со зголемен обем на половината, дислипидемија, хипертензија и благо покачување на нивото на глукоза во организмот на гладно, како и резистенција на инсулин (Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, 2006).

Според податоците, метаболичкиот синдром е проследен со проинфламаторна и протромбозна состојба, која создава можност да се развијат ДМТ2 и кардиоваскуларни болести (Saely CH, et al., 2007). Преддијабетесот е дефиниран со зголемено ниво на глукоза и со намалена глукозна толеранција. Референтните вредности за глукозата на гладно се од 5.6-6.9 и концентрација од 7.8-11.1, два часа по ОГГТ-тестот (Standards of medical care in diabetes, 2013). Пациентите со зголемени нивоа на глукоза на гладно имаат нагласено поголеми шанси да развијат дијабетес.

Во однос на дијагнозата, кај луѓето може да е базирана на крвни примероци, каде што шеќерот изнесува повеќе од 11.1 mmol/l глукоза, во кое било време, или, при гладување од над осум часа, концентрацијата на глукозата да биде поголема од 5.6 mmol/l.

Друг метод, кој не бара гладување, е мерењето на гликолизираниот хемоглобин HbA1c, кој обезбедува информација за нивото на глукоза во крвта, за претходните три месеци. Кај луѓето, HbA1c над 6.5%, веќе се смета за ДМТ2. За да се потврди дијагнозата се изведува орален глукозно-толерантен тест, ОГГТ (Oral Glucose



Tolerance Test) со 75 % гр. гликоза (СЗО-WHO). Преку него се мери капацитетот на човекот да се справи со шеќерот од крвотокот. Ова се прави преку давање орален глюкозен раствор на гладен пациент и, потоа, се мери нивото на глюкозата во крвта, во различни временски интервали, за да се одреди врвот на вредноста на глюкозата во крвта (Standards of medical care in diabetes, 2013).

Процедурата овозможува да се одреди дали пациентот има дијабетес и, дополнително, укажува на нивото на глюкозата во крвта или за нивото на гликемичната контрола. Гликемичната контрола, како целина, е индицирана преку можноста на пациентот да продуцира инсулин со цел глюкозата да се внесе во клетките и преку способноста на клетките да продуцираат глюкагон, кога глюкозата ја има во мали количини во крвотокот. Всушност, секоја дијагностичка ситуација е насочена кон констатирањето на капацитетот на пациентите да ја регулираат глюкозата во крвта, а постојат и релевантни докази дека нивоата на глюкозата, пониски од оние кои се на границата за предијабетес, може да бидат поврзани со слични проблеми (Buyschaert M, Bergman M, 2011).

Сумарно, ДМТ2 се јавува кога телото ја губи способноста правилно да реагира на инсулинот - кој се создава постпрандијално, а клинички се манифестира кога клетките од панкреасот не се во можност да продуцираат доволно инсулин за неговото ниво во крвта да може да се регулира (Fonseca VA, 2009). Најчестите клинички индикации се: зголемена жед, полиурија, како и високото ниво на глюкоза во урината (гликозурија).

Ефектот на дијабетесот предизвикува долгорочни последици, дисфункција или пропаст на различни органи. Иако се познати повеќе типови дијабетес, акцентот на овој труд ќе биде специфично насочен кон препознавање на влијанието на Дијабетес мелитус тип 2, како хронично заболување кое се карактеризира со намалена инсулинска секреција или значително намалена ефикасност на инсулинот, што резултира со покачување на концентрацијата на глюкоза во крвта кај пациентите, од повеќе различни причини.

Поаѓајќи од прегледот на литературата и од релевантните сознанија произлезени од компаративните проучувања може да се согледа дека проследувањето на промените со акцент - како на ниво на јаглехидратниот така и на ниво на липидниот метаболизам кај

пациентите со регулиран ДМТ2 - претставува предмет на истражување во бројни студии.

Имено, според податоците од студијата на Naеem (2015), пациентите со ДМТ2 се смета дека се изложени на поголем ризик и од дислипидемија и од хипертензија, и оттука, претставуваат поизразена цел за кардиоваскуларни заболувања и за компликациите во поврзаност со нив. Клучните откритија на оваа студија посочуваат дека најголем дел од микро- и макроваскуларните компликации со ДМТ2 се право пропорционални со вредноста на HbA1c, на дислипидемијата и на хипертензијата.

Дополнително, наспрема пациентите од машки пол, за пациентите од женски пол се докажува дека се поподложни на дислипидемија и на хипертензија, со таа разлика што пациентите од машки пол покажуваат послаба гликемична контрола во споредба со пациентите од женски пол. Повторно, и во овие случаи, вредноста на HbA1c може да се искористи како биомаркер за предикција на дислипидемија и на кардиоваскуларните заболувања.

Aiswarya (2017) и соработниците, исто така, ја евалуираат поврзаноста меѓу нивоата на гликолизираниот хемоглобин - HbA1c и на липидниот профил кај пациентите со ДМТ2, од аспект на нивниот потенцијал како индикатори за дислипидемија и за ризик од кардиоваскуларни болести. Авторите констатирале дека дислипидемијата била присутна кај над 70% од пациентите, со сигнификантна позитивна корелација меѓу HbA1c и вкупниот холестерол, LDL, триглицеридите и HDL, како и со сигнификантна инверзна корелација меѓу HbA1c и HDL. Оттаму, кај пациентите со ДМТ2, се препорачува вредноста на HbA1c да се користи: како индикатор за дислипидемија кај пациентите со ДМТ2, за рана детекција на дислипидемијата и како сигнал за превенција на развојот на кардиоваскуларните болести.

Во основа, студијата ја посочува важноста на HbA1c не само како маркер за гликемична контрола туку и од аспект на нејзината синификантна поврзаност со липидните абнормалности, нагласувајќи ја важноста на неговата улога во предикцијата и менаџирањето на кардиоваскуларниот ризик кај пациентите со ДМТ2.

Обемната студија на Hussain (2017) ја разгледува сигнификантноста на корелацијата меѓу HbA1c и одделните липидни параметри, со стандардна девијација кај средната возраст меѓу машките и женски пациенти на ниво на 51,70 +/- 11.70 и 50.97

+/- 10.23 возраст, соодветно. Авторите констатираат сигнификантна корелација меѓу вредноста на HbA1c, триглицеридите, ЛДЛ и ХДЛ. Во оваа студија, корелацијата меѓу HbA1c и ХДЛ се покажува како негативна и статистички несигнификантна, додека HbA1c се покажува како предиктор за хиперхолестеролемија кај пациентите со ДМТ2

Пациентите со вредности на ХБА1Ц над 7%, покажале сигнификантно повисока вредност на холестеролот, ЛДЛ и ЛДЛ/ХДЛ-соодносот, во споредба со пациентите со HbA1c -вредности под 7,0%. Оттаму, тие сметаат дека, без оглед на сигнификантноста на гликемичкиот индекс, HbA1c вредноста може да се искористи како предиктор за дислипидемија, при што раната дијагноза на дислипидемија треба да се стави во функција на превентивна мерка за развој на КВБ, кај пациентите со ДМТ2. Раната дијагноза може да се постигне преку релативно достапни крвни анализи и може да биде искористена за скрининг кај пациенти со висок ризик од ДМ, заради навремена интервенција со лекарства за намалување на мастите.

Релативно голем број податоци за промените на клинички значајните параметри во услови на дијабет постојат и во студијата на Alouffi (2017), каде што се посочува дека вредноста на HbA1c стои во тесна поврзаност со липидните абнормалности. Анализата на глукозата, на HbA1c, на тоталниот холестерол, триглицеридите и на ХДЛ и ЛДЛ – нивоата во поврзаност со HbA1c -нивоата, покажуваат високо сигнификантна корелација меѓу HbA1c и глукозата на гладно, подеднакво кај машката и кај женската популација, на возраст од 12 до 62 години, со сигнификантна корелација меѓу HbA1c и тоталниот холестерол и ХДЛ-нивоата на глукоза на гладно, особено кај женската популација.

Резултатите посочуваат дека дислипидемијата е превалентна кај женскиот пол пациенти со ДМТ2 и, повторно, сугерираат дека HbA1c може да биде предиктор на липидни абнормалности. Спецификите во резултатите од аспект на полот на кои што упатуваат резултатите на оваа студија, во однос на корелацијата меѓу HbA1c и липидните маркери, ја потенцираат потребата на стратегии за менаџирање на ДМТ2, од аспект на полот.

Според податоците на Tilchan (2020), во студијата посветена на поврзаноста меѓу гликолизираниот профил и липидниот профил кај пациентите со ДМТ2, утврдено е дека ДМТ2 влијае врз јаглехидратниот, липидниот и врз протеинскиот метаболизам, што се должи на инсулинската резистентност или дефициентност. Дијабетната

дислипидемија е маркирана со високи вредности на вкупниот холестерол, на триглицеридите, низок ХДЛ и зголемено ниво на ЛДЛ. Констатирано е дека зголеменото ниво на вредноста на HbA1c стои во поврзаност со дислипидемијата и со кардиоваскуларните заболувања. Резултатите од студијата се конзистентни со други студии, коишто потврдуваат дека постои сигнификантна поврзаност меѓу високиот ХБА1ц и нарушениот липиден профил, како и дека менаџирањето на нивоата на HbA1c се смета за витален фактор во контролата на дислипидемијата, кај ДМТ2-пациентите.

Priya (2020) констатира дека HbA1c -нивоата се значаен предиктор на компликации кај пациентите со ДМТ2. Од аспект на навремената интервенција, мониторирањето на серумските липидни профили кај овие пациенти се смета за круцијално. Тие ја потврдуваат позитивната поврзаност меѓу нивоата на HbA1c и ризикот на кардиоваскуларни заболувања, дури и кај недијабетните пациенти. Резултатите потврдуваат дека HbA1c има директна сигнификантна корелација со вредноста на вкупниот холестерол, на триглицеридите, на ВЛДЛ и ЛДЛ, но не и со нивото на ХДЛ-вредностите, во рамките на липидниот профил. Сигнификантноста на позитивната корелација на HbA1c со липидните профили во ова истражување, имплицира дека HbA1c може подеднакво да се користи како предиктор на дислипидемија и како гликемиски контролен параметар.

Во испитувањето направено од страна на Shankar (2021), насочено кон истражување на корелацијата меѓу HbA1c и серумските липидни профили кај пациентите со ДМТ2, се потврдува позитивната корелација со тоталниот холестерол, негативна корелација со ХДЛ и отсуство на сигнификантна корелација со триглицеридите. Авторите укажуваат на висока преваленца на дислипидемија кај пациентите со ДМТ2, карактеризирана со високи триглицериди и ниски вредности на ХДЛ. Од аспект на половата разлика, кај женските пациенти се констатирани повисоки нивоа на тотален холестерол и на ЛДЛ, во споредба со машките пациенти.

Според овие автори, вредноста на HbA1c е предиктор на дислипидемија кај ДМТ2 пациентите и претставува потенцијален кардиоваскуларен ризик - стрикната гликемиска контрола може да го намали ризикот од кардиоваскуларните заболувања и строго се препорачува редовно мониторирање на липидните профили и на HbA1c, заради подобар менаџмент на дијабетските компликации.

Појдовните цели на нашето испитување се базираа врз основа на истражувачките податоци од кои дел беа погоре приведени.

Во продолжение, одделно, пристапуваме кон претставување на јаглехидратниот и на липидниот метаболизам, наведувајќи суштински информации во врска со најрелевантните биохемиски патишта кај овие високосложени системи.

## **I.2 ДМТ2 И ЈАГЛЕХИДРАТНИОТ МЕТАБОЛИЗАМ**

Јаглехидратниот метаболизам е регулиран од повеќе фактори, но, во контекст на ДМТ2, инсулинот од панкреасот има комплексно дејство регулирајќи го влегувањет на глюкоза во клетките и стимулирајќи директна оксидација на глюкозата во клетките.

Од аспект на **јаглехидратниот метаболизам** ќе бидат разгледани следниве теми:

- **Гликемична контрола и инсулинска резистенција**
- **Инсулинска и глюкагонска биосинтеза и регулација**
- **Островите на Лангерханс**
- **Стимулирање инсулинска секреција преку нутриенти**
- **Нутритивно поттикната стимулација на глюкагонската секреција**
- **Целните ткива на глюкозен внес**
- **Хепатален глюкозен излез**

### **I.2.1 Гликемична контрола и инсулинска резистенција**

ДМТ2, метаболитичките нарушувања и предиабетесот се поврзани со инсулинската резистенција - истовремен недостаток на гликемична контрола и последиците од неа. Во продолжение, целиме да претставиме како се одржува нормогликемијата, дефинирана од страна на Американската дијабетолошка асоцијација (АДА, American Diabetes Association), со референтни вредности во опфат од 3.9 до 5.5мМ (Standards of medical care in diabetes, 2023). Таа е, главно, резултат на сложена соработка на хормоните - инсулин и глюкагон. Двата хормона се секретираат од клетките на панкреасот - инсулинот од Бета-клетките и глюкагонот од Алфа-клетките и ја регулираат гликемијата преку акции на осетливите инсулински ткива, главно на црниот дроб, мускулите и адипозното ткиво. Нормогликемијата (Thorens B, 2008) е задолжителна за нормалната функција на телото но, задржување на

постпрандијалната контрола, претставува физиолошки предизвик за организмот. По оброк кој содржи јаглехидрати, зголеменото ниво на глукоза ќе поттикне инсулинска секреција, која пак, поттикнува глукозата да навлезе од крвотокот во клетките, во ткивата, додека, паралелно, се инхибира секрецијата на глукагон. Инсулинот истовремено ја забавува ендогената продукција на глукоза и ослободувањето на гликогените складишта, преку потиснување на гликонеогенезата (глукозна продукција) и гликогенолиза (распадот на гликогенот) во црниот дроб и во скелетните мускулни ткива. Во продолжение, инсулинот стимулира навлегување на мастите во адипозното ткиво и инхибиција на липолизата. Во гладна состојба се случува истото, но, по обратен редослед: ниското ниво на шеќер ја поттикнува глукагонска синтеза и секреција, со што се ослободува складираната глукоза во крвотокот, за да се воспостави нормогликемија (Thorens B, 2008).

Инсулинската резистенција (ИР) е дефинирана како несоодветен одговор од инсулински сензитивните ткива, на нормалните циркулирачки нивоа на инсулин (Schenk S, et al., 2008). ИР води до оштетување во инсулинските посредувачи, кои треба да извршат супресија на црнодробната гликонеогенеза, на скелетната мускулна глукоза, внес и инхибиција на липолизата, и тоа води до хипергликемија и зголемени нивоа на слободни масни киселини во плазмата. Како одговор на ова, Бета-клетките од панкреасот компензираат со прекумерна продукција и хиперсекреција на инсулин, со цел да се одржи нормалното ниво на гликозата. Одговорот на инсулинската резистенција кај индивидуите/пациентите, кој има за цел да го одржи нормалното ниво на шеќер во крвта преку прекумерна продукција и хиперсекреција од инсулин, може да биде измерен по исхрана и на гладно, со тоа што се мерат нивоата на инсулин.

Долгорочно, ИР, со прекумерна продукција и хиперсекреција на инсулин, доведува до апоптоза на Бета-клетките од панкреасот. Овие настани резултираат со предијабетес и, доколку не се интервенира соодветно, се појавува ДМТ2 (Stumvoll M, et al., 2005).

### **I.2.2 Островите на Лангерханс**

Панкреасот е голема егзокрина жлезда, која има и егзокрина и ендокрина функција. Егзокрината е вклучена во продукцијата на дигестивните ензими. Таа, исто така, содржи специфични делови поврзани со ендокрина функција. За ендокриниот дел се задолжени посебни панкреатски (Лангерхансови) островца кои сочинуваат 1-2%

од вкупната панкреатска маса. Човековите Лангерхансови острови содржат четири различни типови клетки, кои се разликуваат во функциите: Б- клетки (~70%), Алфа-клетки (~20%) и Делта-клетки (~10%) и панкреатски полипептидни клетки со (~ 5).

Базирано на податоците од глодачите, долго време постоело мислење дека човековите острови се изградени со одредени Бета-клетки, опкружени со други типови клетки. Поновите истражувања покажуваат дека кај човекот, островите се распространети низ овие мали региони, кои укажуваат на уникатна паракрина комуникација меѓу различни типови клетки (Cabrerа O, et al., 2006).

### **I.2.3 Инсулинска и глюкагонска биосинтеза и регулација**

Инсулинот, кој станува изразено зголемен по исхраната, по потекло е пептиден хормон и се ослободува од панкреатските Бета-клетки, како одговор на специфични стимули. Кај луѓето е енкодиран од еден ген-инс, додека кај глодачите постојат две безалелски верзии, инс1 и инс2, кои енкодираат идентични протеини (Shiao et al., 2008). По транскрипцијата и транслацијата, резултантниот преппроинсулин е разграден, расчистен во едноплазматичниот ретикулум создавајќи проинсулин, кој е, потоа, пренесен до Голциевеиот апарат, за крајно модифицирање. Резултантниот инсулин е складиран како хексамер околу цинковите јони, во секреторните везикули во Бета-клеточната цитоплазма, заедно со разградените продукти, наречени Ц-пептиди (Dodson G, Steiner D, 1998). Транскрипцијата на инсулинскиот ген е контролирана од регијата на 340-от базен парен промотор, која се наоѓа на гориот тек од транскрипциската почетна точка. Составена од неколку цис-елементи, таа служи како сврзно место за специфични транскриптивни фактори, од кои најважниот е панкреатскиот и дуоденалниот хомеобокс (Pdx1) и NeuroD.

Pdx1 е суштински за раниот панкреативен развој и неговата улога во возрасните Бета-клетки е да ја регулира транскрипцијата на преп-, про-инсулинот, глюкокиназата и на глюкозниот транспортер GLUT2, при што GLUT 2 го овозможува пасивниот транспорт низ клеточната мембрана (Hui H, Perfetti R, 2002).

NeuroD е, вообичаено, лоциран во цитосолот, но при зголемени цитосолни глюкозни нивоа, се пренесува до клеточното јадро. Тука се изразуваат неговите ефекти преку регулација и на Ins-генската транскрипција и со поттикнување експресија на гени суштински за егзоцитоза на инсулин, од везикулите кои содржат инсулин (Ishizuka N, et al., 2007).

Во споредба со инсулинот, транскрипциската контрола на гликогенската синтеза е послабо категоризирана, иако е познато дека глукагонскиот ген – ГЦГ (Shiao MQS, et al., 2008) има неколку нагорни транскрипциски, промотерни регии, места. Транскрипциските фактори - Тахб и с-Maf, се смета дека се главни регулатори на гликогенската експресија во Алфа-клетките (Gosmain Y, et al., 2007) и постоењето е елемент на инсулински одговор погоре од глукагонскиот ген, овозможува инсулински-поттикнувата инхибиција на глукагонската биосинтеза, во меѓусебна интеракција (Philippe J, et al., 1995).

#### **1.2.4 Стимулирање инсулинска секреција преку нутриенти**

По внесот на храна, панкреатската инсулинска секреција ја карактеризира двофазност. Прво, одговор во акутна фаза, кој се одвива веднаш во Бета-клетките, по изложеноста на глюкоза или на други инсулиногени нутритивни, а, потоа, следува пролонгиран одговор, во втората фаза.

Се смета дека секрецијата во првата фаза се должи на брза егзоцитоза на инсулинот, кој е веќе присутен во гранулите (везикулите во цитосолот), додека во втората фаза е изразена бавната секреција на де-ново синтетизирираниот инсулин (Bratanova-Tochkova et al., 2002). Независно од фазата, глюкозозависната инсулинска секреција е иницирана со пораст на концентрациите на Бета-клеточната цитосолична глюкоза, што се должи на олеснетата дифузија на глюкозата, од циркулацијата од GLUT 2. Откако ќе навлезе, глюкозата поттикнува „иницирачки патишта“, кои, преку метаболизмот на оксидативната гликолиза, доведуваат до зголемени цитосолични нивоа на АТФ и АДП. Ова поттикнување на зголемена енергија што е на располагање, предизвикува затварање на АТФ-сензитивни  $K^+$  канали, резултирајќи во деполаризација и последователно отворање на електросензитивни  $Ca$ -каналите.

Крајно, порастот на интраклеточната  $Ca^{2+}$  концентрација, ја активира егзоциточната машинерија и инсулинот е екскретиран во циркулацијата. Послабо доминантните  $K^+$  независни инсулиногенски патишта постојат, исто така, во функција на оптимизирање на секреторниот одговор, не само во однос на глюкозата, туку и во однос на неглюкозните стимули, како што се аминокиселините, леуцин, аргинин, како и моносахаридната маноза. Овие патишта, сè уште имаат потреба од високи цитосолични  $Ca^{2+}$  концентрации, кои се постигнуваат со поттикнувачки патишта, овозможувајќи



инсулинската секреција да настане и при високоглюкозните концентрации (Henquin, 2000).

### **I.2.5 Нутритивно поттикната стимулација на глукагонската секреција**

Разбирањето на молекуларните механизми во основата на регулацијата на глукагонската секреција од Алфа-клетките, не е толку сеопфатно како што е тоа случај со инсулинот (Gromada J, et al., 2007). Сепак, како директната регулација преку нутриенти, така и индиректната регулација на Бета-клеточните секреции, автономната инервација и стомачните инкретини, ќе бидат разгледани. Како и во случајот со Бета-клетките, АТП-сензитивните  $K^+$  позитивни канали поттикнуваат движење, флукуации во екстрацелуларната глюкоза со цел да настане промена во Алфа-клетките и во нивниот мембрански потенцијал. Како последица, се јавува спротивноста на Бета-клеточната сигнална каскада. Се смета дека механизмот на глукагонската секреција се одвива во тесен прозорец на мембранскиот потенцијал, предизвикано од специфичното ниво на активност во АТП-сензитивните  $K^+$  канали.

На ниво на ниска активност - предизвикано од ниско АТП/АДП ниво,  $K^+$  каналите создаваат мембрански потенцијал доволен да се отвори таканаречениот Т-тип  $Ca^{2+}$  канали, што води до деполаризација на мембранскиот потенцијал и отворање на  $Na^+$  и Калциум $^{2+}$  каналите. Ова предизвикува регенеративен акциски потенцијал, кој крајно води до глукагонска егзоцитоза. Повисоките АТП/АДП нивоа (кои се должат на повисоки нивоа на плазмична глюкоза) ги блокираат  $Ca^{2+}$  каналите, деполаризирајќи ја Алфа-клеточната мембрана и инактивирајќи ги каналите вклучени во создавање акциски потенцијал, на тој начин инхибирајќи ја егзоцитозата на глукагонот (MacDonald PE, et al., 2007).

Во согласност со сознанијата за транскриптивната регулација на глукагонската биосинтеза, инсулинот долго време се предочува како главен паракрин модулатор на оваа регулација. И, навистина, Бета-клетките и Алфа-клетките се лоцирани во голема близина на Лангерханските острови, овозможувајќи ја нивната меѓусебна комуникацијата.

Соодветно на тоа, Алфа-клетките експресираат инсулински рецептори до извесен степен како клетки на црниот дроб, кои се главна инсулинска цел. Точниот регулаторен механизам на инсулинот е, сè уште непознат но, се верува дека е заснован на комбинација од сигнализирачки патишта и поттикнување на отворање на АТП-

чувствителните K<sup>+</sup> канали, што води до хиперполаризација на Алфа-клетките (Franklin I, et al., 2005). Познато е дека два други секреторни продукти на Бета -клетките, цинковите јони и у-аминобутиричните киселини, се подеднакво вклучени во глукагонската секреција. Цинковите јони се складирали по должина на инсулинот во секреторните везикули во Бета-клетките, и оттаму, се испуштаат со инсулинот, додека у-аминобутиричните киселини се испуштаат како одговор на високата глюкоза и глутамат. Обете ја инхибираат глукагонска секреција преку активација на АТФ-сензитивните K<sup>+</sup> канали (Franklin I, et al., 2005). Резултатите од клиничка студија од 2009 година, укажуваат дека индиректно реципрочно Бета-клеточно помогнато сигнализирање доминира над директното Алфа-клеточно сигнализирање, при регулацијата на глукагонската секреција кај луѓето (Cooperberg BA, Cryer PE, 2009).

На тој начин, губењето на Бета-клеточната функција и инсулинската секреција, потенцијално водат до хиперглукагонемија.

### **1.2.6 Целните ткива на глюкозен внес**

Примарните цели за секретираниот инсулин да биде активиран се: црниот дроб, масното ткиво и скелетно-мускулните влакна. Следејќи ја секрецијата од страна на панкреатските Бета-клетки од црниот дроб, инсулинот навлегува во циркулацијата преку порталниот венски систем, правејќи црниот дроб да биде првиот орган кој ќе одговори на овие ефекти. Трансмембранските глюкозни транспортери припаѓаат на семејството олеснувачки транспортери, забрзувајќи го глюкозниот внес од крвотокот преку пасивна дифузија.

Глукозниот транспортер GLUT 1 е присутен во телесните ткива и оттука е одговорен за основниот глюкозен внес, со особена важност во однос на мозочниот крвоток. Натаму, GLUT 3 со сопствениот висок глюкозен афинитет, обезбедува ефикасен и доволен глюкозен внес во невроните, особено во мозокот. GLUT 2 се експресира во црниот дроб, панкреатските Бета-клетки и ренално-тубуларните клетки, исто како и во интестиналниот епител, делувајќи со двојно дејство: како дел од глюкозно-чувствителниот систем и како транспортер на прехранбената глюкоза од цревниот тракт кон крвотокот.

Главниот инсулинско-респонзивен глюкозен транспортер GLUT 4 е, главно, експесиран во мускулното и адипозното ткиво (Thorens B, Mueckler M, 2010). Гликозата, пред да може да биде складирана, катаболизирана и искористиена како

клеточна енергија, мора претходно да биде транспортирана низ клеточните мембрани на соодветните ткива. Ова е чекор во насока на ограничување на стапката во вклученоста на GLUT 4, како регулатор на глюкозниот метаболизам на целото тело.

Спротивно на другите GLUT, кои се примарно застапени во клеточните мембрани, GLUT 4 е вообичаено застапен интраклеточно во специфични везикули. За да може GLUT 4 да отпочне глюкозна транспортна активност, везикулите треба да бидат траспортирани и фузирани со плазмична мембрана. Оваа транслокација е предизвикана од интраклеточна сигнална каскада, поттикната од поврзување на инсулиноот со инсулинскиот рецептор на клеточната површина.

Ваквата рамнотежа меѓу фузијата на везикулите со плазмичната мембрана кога инсулиноот, поточно, глюкозата е присутна и интернализацијата на транспортерите кога не е присутен, во голема мера го определува гликозниот внес и нивото од циркулацијата.

Следен моќен поттикнувач на GLUT 4 траслокацијата кон сарколемата е мускулната контракција. Овој ефект обезбедува доволен глюкозен внес за зголемена активност и за нутритивната потреба на мускулот во акција и, во одредена мера, образложува зашто вежбањето е императив во третманот и превенцијата на ДМТ2.

Црниот дроб е клучниот орган во одржувањето нормогликемија, складирајќи или создавајќи глюкоза во зависност од потребите на органзимоот. Во овој случај GLUT 2 делува како ниско-афинитетен односно високо-капацитетен дворелациски глюкозен транспортер одговорен како за внесот така и за излезот на глюкозата, во зависност од интра- и екстраклеточните концентрации.

Неговата транскрипција е регулирана со глюкоза, по пат на јагленохидратен одговор на протеиноот за врзување на елементите и стерол- одговорниот протеин 1ц, за врзување на елементите (Im S-S, et al., 2005). Оттаму, глюкозата го поттикнува сопствениот метаболизам, па пат на контрола на транскрипцијата на Glut 2 и преку поттикнување промена на одвишните јаглехидрати, складирајќи ги како масти во црниот дроб(Nakagawa et al., 2013).

### **I.2.7 Хепатален глюкозен излез**

Инсулиноот и глукагоноот се двата главни хормонски регулатори на црниот дроб, во врска со глюкозниот метаболизам. Глукагоноот ефективно го зголемува крвниот

шеќер, по пат на стимулација на разградувањето на хепаталниот гликоген до глюкоза (гликогенолиза) и синтеза на новата глюкоза од прекурсорите (глюконеогенеза), инхибирајќи ги обратните реакции (Ramnanan CJ, et al., 2011). Инсулинот делува во обратен правец, го зголемува складирањето на гликогенот (гликогенеза), додека ја инхибира гликогенолизата и глюконеогенезата (Kim DH, et al., 2011). Кај здравите луѓе, процесот ефикасно води до постпрандијално складирање на вишокот јагленохидрати како гликоген или маснотии или до хепатално гликозно ослободување и излез предизвикан од потхранетост, додека во обратниот случај, при гладување, процесот води до ослободување на глюкоза од црниот дроб во крвта, со цел да се одржува нормогликемија. Освен во црниот дроб, глюкагонските рецептори, главно, се наоѓаат во бубрезите, каде што врзувањето на глюкагонот води до зголемување на нивото на гломеруларната филтрација (Authier F, Desbuquois B, 2008). Глукагонскиот рецептор е трансмембрански Г-протеински двоен рецептор, којшто ја менува структурата според поврзаноста со глюкагонот, на тој начин, активирајќи интраклеточен двоен Г-протеин (Jiang G, Zhang BB, 2003). Активацијата на поттикнувачката Г-протеинска поединица води до натамошна активација на аденилатна циклаза, зголемувајќи го нивото на внатрешклеточниот АМФ и конечна активација на протеин-киназа-А. Протеин-киназата натаму иницира фосфорилациска каскада, резултирајќи во активација на ензимска гликогенска фосфорилаза, која ја катализира гликогенолизата, ослободувајќи глюкоза од гликогенот. Истовремено, протеин-киназата активира глюконеогенезични патишта, преку регулација на клучните ензими, глюкоза-6-фосфатаза и фосфоенолпируват-карбоски-киназа преку пероксизомниот пролифераторно-активиран рецептор гама-коактиватор1 $\alpha$  (Jiang G, Zhang BB, 2003). Активацијата на друг г-протеин, спарен со глюкагонскиот рецептор, води кон активација на фосфолипаза-ц, продукција на инозитол 1,4,5-трифосфат и, последователно, испуштање на интраклеточен калциум. Зголемениот интраклеточен калциум се одразува на неколку протеински кинази и фосфатази, инхибирајќи гликолиза (Da Silva AC, et al., 1998).

Сите патишта крајно водат до инхибиција на складирање и користење на хепаталната гликоза за да се избегне хипогликемија, во текот на периодите на потхранетост.

### 1.3 ДМТ2 И ЛИПИДНИОТ МЕТАБОЛИЗАМ

Липидниот метаболизам е централен елемент во рамките на метаболичките нарушувања, како и во ДМТ2. Ја вклучува синтезата на структурните и на функционалните липиди (карактеристични за индивидуалните ткива и за разградување на липидите) со цел да се задоволат метаболичките потреби на телото (“Lipid Metabolism - an overview | ScienceDirect Topics,” n.d.).

Во продолжение, приведуваме основни информации во врска со некои од клучните фактори и патишта кај овој втор високосложен систем.

Липидниот метаболизам е во состојба на постојана динамична рамнотежа. Тоа значи дека одредени липиди, со цел да ги пресретнат метаболичките потреби на телото се постојано оксидирани, додека, други, се синтетизираат и се складираат. Липидните масти претставуваат голема и разнородна група природни соединенија, широко распространети во природата. Влегуваат во состав на: растенијата, животните и на микроорганизмите. По дефиниција, мастите се биолошки нерастворливи во вода, но лесно се раствораат во органски растворувачи ( на пр.: бензол, етер или смеса на хлороформ и метанол, како универзален растворувач на липидите).

Нарушувањата во липидниот метаболизам ја отсликуваат поврзаноста меѓу липидите, липопротеините и атеросклерозните кардиоваскуларни заболувања. Во последните педесетина години огромен напредок е постигнат во подобро разбирање на состојбите во таа област, вклучувајќи го и напредокот во превенцијата и во нивниот третман, (Chait and Eckel, 2016) додека, во актуелниот момент, за најголем исчекор се смета поставувањето успешни стратегии насочени кон намалување на нивоата на ЛДЛ-липопротеините.

Од аспект на **липидниот метаболизам** ќе бидат разгледани следниве теми:

- **триглицеридите и слободните масни киселини,**
- **холестеролот,**
- **липопротеините, и,**
- **дислипидемијата.**

#### I.3.1 Триглицериди (ТГ) и слободни масни киселини (СМК)

Триглицеридите се познати како *триглицероли* и се состојат од три слободни масни киселини, врзани со глицеролна компонента. Природните масти секогаш

претставуваат смеса на многубројни триацилглицероли и во нивниот состав влегуваат различни масни киселини, две или три. (Слобода А Џекова и сор. 2006). Триглицеридите се главната складишна форма на маст во адипозното ткиво, иако се подеднакво присутни и во крвотокот, во различни форми. Како во случајот со холестеролот, ТГ потекнуваат или од хепатална синтеза или од млечен влез, поточно, од анимални масти во поврзаност со месо и со млечни продукти. До дуоденалната апсорпција на ТГ доаѓа по делумна или целосна хидролиза на СМК од глицеролната оска, по пат на панкреатска липаза. Со помош на жолчните солени емулзификации, резултантните СМК, глицеролот, моноглицеридите и диглицеридите се преземени од ентероцитите, каде што се повторно вградени во триглицеридите, пред да бидат испуштени во лимфатичниот систем, како дел од големи липопротеини, наречени хиломикрони.

Хепатичната синтеза подеднакво води до испуштање на триглицеридите во крвотокот како дел од сличните липопротеини, липопротеините со многу ниска густина. Циркулирачките триглицериди што содржат липопротеини обезбедуваат гориво за ткивото за срцето и за скелетните мускули, а остатокот се складира во адипоцитите, за натамошна употреба. Складирањето е поттикнато од постпрандијална хиперинсулинемија (преку активација на ЛПЛ) и липолизата од ниското ниво на инсулин, како и од високите нивоа на катехоламини, произлезени од стресни ситуации (Wang S, et al., 2008).

### **I.3.2 Холестерол**

Холестеролот е главниот анимален стерол, присутен во организмот преку ендогеноза, хепатална продукција, како и преку млечен внес на животински липиди. Растителните стероли, иако слични на холестеролот, генерално, се апсорбираат во мали количества или воопшто не се ресорбираат.

Кај човекот постојат две главни фази на холестеролна апсорпција. Првата се случува во луменот и вклучува дигестија и хидролиза на липиди проследени со разградба на холестеролот во составот на масните клетки, мицели, коишто содржат киселини фосфолипиди. Оваа разградба го олеснува движењето на холестеролот од главната фаза во луменот, до површинската зона на ентероцитот. Во втората фаза, холестеролот минува низ мукозните клеточни мембрани со проста дифузија и, најверојатно, и преку олеснета дифузија. До актуелниот момент, специфичниот

холестеролен транспортер во микровилната мембрана на ентероцитот, не е идентификуван. Во рамки на клетката, холестеролот се реестерифицира и се вградува во аполипопротеинот Б, содржејќи зголемени липопротеини, што се секретираат во лимфата.

Апсорпцискиот процес на холестеролот е високо специфичен. Тој е дел од сите клеточни мембрани, каде што обезбедува соодветен проток, под сите физиолошки температури, а дополнително, е прекурсор за жолчни киселини, стероидни хормони (естрогени и андрогени) и витаминот-Д. Ендогенозната холестеролна синтеза е строго регулирана, базирана на плазмични концентрации и соодветствува на млечниот внес - повисокиот внес ја снижува хепаталната продукција, и обратно (Jones PJ, et al., 1996) . Иако црндобните x-рецептори се холестеролни рецептори, SREB-2 (Steroid Response Element Binding Protein), се чини дека е главниот регулатор на холестеролната синтеза, во поврзаност со интраклеточните холестеролни концентрации. Во присуство на холестерол, SREB2, се врзува со ендоплазмична ретикулумска мембрана, а кога интраклеточните стероли се истрошени, SREB2 се испушта за процесирање во Голџиевиот апарат, правејќи го активен транскриптивен фактор (Sato R, 2010). Неговата активност ја зголемува холестерологенезата, како и рецепторите на плазмичната мембрана за холестеролен транспорт на честици, липопротеините со ниска густина, ЛДЛ-липопротеините (Low Density Lipoprotein), соодветно зголемувајќи го нивото на интрацелуларниот холестерол (Horton JD, et al., 2002).

### **I.3.3 Липопротеини**

Липопротеинските честички се пренесувани од липидите-холестеролот и триглицеридите во крвотокот. Тие се состојат од јадро, богато со естерифициран холестерол, и триглицериди, заокружени со фосфолипиди, слободен холестерол и аполипопротеини. Хидрофилните обвивки ги прават растворливи во плазмата и специфичните аполипопротеини дозволуваат интеракции со мембранските ензими и транспортери, за да се регулира внесот и излезот на маснотии од јадрото, како и внесот на цели честички и остатоци.

Главните категории на липопротеините се: хиломикроци (најголеми), ВЛДЛ (втори по големина), липопротеини со ниска густина (ЛДЛ) и липопротеини со висока густина (ХДЛ), (во врска со густината, липопротеините можат да се разликуваат врз

основа на нивниот аполипопротеински профил, но нема да се задржуваме на нивната структура).

Егзогено внесените липиди од храната се транспортираат од интестиналното црево во хиломикроните, додека ендогено, црниот дроб синтетизира липиди кои се транспортираат со ВЛДЛ-честички. И двата се многу богати со триглицериди, кои се доставуваат до периферните ткива, како што се мускулните или пак адипозните ткива, за трошење или пак за складирање. Ослободувањето на ТГ настанува главно преку мускулното или преку адипозното ткиво, како резултат на ЛПЛ-активноста, а поттикнато од инсулин, ги напушта хиломикроните-остатоци или ЛДЛ-честичките.

Додека хиломикроните се пренесувани преку ЛДЛ и останатите рецептори, ЛДЛ-честичките остануваат во циркулацијата како транспортери на холестеролот, кои ги снабдуваат ткивата со овој важен супстрат за да се формираат клеточните мембрани за стереогенеза. Кога интрацелуларните холестерол-концентрации се високи, ЛДЛ-рецепторите се интернализирани и ЛДЛ-честичките се внесуваат во црниот дроб (Lanham Q, et al, 2010).

#### **I.4 Дислипидемија**

Дислипидемијата е нарушување на липидниот метаболизам, кој води до хиперлипидемија и абнормална дистрибуција на липопротеините. Ако држиме до дефиницијата за дијабетесот како заболување, карактеристична е дијабетската дислипидемија која опфаќа три компоненти:

- хипертриглицеремија,
- покачени ЛДЛ-нивоа на холестерол, и ,
- намалени ХДЛ-нивоа на холестерол.

ЛДЛ-честичките долго време се сметале како “лош” холестерол, а ХДЛ-честичките за “добар”, што се должи на нивните атерогени и антиатерогени потенцијали, соодветно. Проценката на кардиоваскуларниот ризик се базира како на вкупниот холестерол-ЛДЛ или ХДЛ, така и на ЛДЛ:ХДЛ-односот.

Најновите истражувања сугерираат дека овие методи се сметаат за упростени до извесна мера, а повеќе информации можат да се добијат од фокусирање врз поткласите на ХДЛ- и ЛДЛ-честичките. На пример: ЛДЛ може да биде поделен на мали густичестици, кои се сметаат за високо атерогенски, од причина што се полесно



оксидозирани, и на големи ретки честици, поттикнувајќи срцева заштита (Nikolic D, и сор., 2013). Исто така, се чини дека ХДЛ-честиците варираат во големина, при што поголемите фракции се поефикасни за повратниот холестеролен транспорт, а малите честици се атерогени (Pirillo A, at al., 2013).

Дијабетската дислипидимија е рана манифестација на дијабетесот во услови на инсулинска резистенција и се детектира пред развојот на зголемената гликемија на гладно и/или постпрандијалната хипергликемија. Зголемениот проток на слободни масни киселини од адипозното кон неадипозното ткиво е резултат на абнормалностите на масниот метаболизам и ги засилува повеќето основни метаболични нарушувања, што се карактеристични за инсулинската резистенција и ДМТ2.

Специфично, високите нивоа на масни киселини водат до интрацелуларна акумулација на токсични липиди и на метаболички стрес, особено во црниот дроб и во мускулните клетки, каде може да бидат директно одговорни за инсулинската резистенција.

Всушност, постпрандијално засилената хепатална секреција на ВЛДЛ-честичките богати со ТГ, набљудувани кај висцерално-дебелите и инсулински резистентните пациенти се должи, делумно, на намалениот стимулаторен ефект на инсулиноот врз ослободувањето на масните киселини од циркулацијата и на, истовремено, намалениот инхибиторен ефект од инсулиноот врз црнодробната ВЛДЛ-синтеза (Lewis GF, at al., 2002).

## **II. РЕКАПИТУЛАЦИЈА И ПОСТАВУВАЊЕ ХИПОТЕЗА**

Проследувањето на промените, како на ниво на јаглехидратниот така и на ниво на липидниот метаболизам кај пациентите со регулиран ДМТ2, претставуваше предизвик за поставувањето на основите на овој истражувачки труд.

Нашата хипотеза е дека резултатите од истражувањето ќе дадат конклузивни сознанија кои ќе помогнат да се зголеми разбирањето на диференцијалниот метаболичен ефект кој го создава ДМТ2 кај пациентите со регулиран дијабетес, кај нашата популација.

### III. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Во контекст на претходно изнесените сознанија и констатации, главни цели на овој истражувачки труд се следните испитувања:

- да се дефинира влијанието на ДМТ2 врз јаглехидратниот и липидниот профил кај пациентите со регулиран дијабетес, наспрема здравата популација;
- да се евалуираат добиените резултати и воспоставените корелации меѓу јаглехидратниот и липидниот профил кај пациентите со ДМТ2 и здравата популација, врз основа на полот;
- да се евалуираат добиените резултати и воспоставените корелации меѓу јаглехидратниот и липидниот профил кај пациентите со ДМТ2 и здравата популација, врз основа на возраста.

Во согласност со сите претходно наведени сознанија и констатации, а особено поради контроверзноста на резултатите во одделни студии од литературата, нашето размислување е дека секој истражувачки придонес е релевантен со цел да се доиспита поврзаноста на испитуваните параметри.

### IV. МАТЕРИЈАЛИ

За изработка на поставените цели во овој истражувачки труд ќе бидат анализирани статистички податоци произлезени од анализи на биолошки материјал кај пациенти со соодветна патологија, наспрема анализи кај здрави лица.

Испитувањето беше спроведено во:

-ЈЗУ Општа болница – Охрид, Центар за дијабетес при Одделот за лабораториска-биохемиска дејност и патоанатомија, кадешто беше извршена селекцијата на анализите на пациентите со регулиран ДМТ2 и на здрави пациенти.

Пациентите ќе бидат поделени во две групи:

Прва група: **КОНТРОЛНА** (N=34), составена од две подгрупи:

1) Контролна група составена од здрави мажи и жени (N=34)

2) Контролна група составена од здрави средовечни лица (со средновечна старост,

N= 18) и здрави возрасни пациенти ( N=16), севкупно: N=34.

Втора група: **ИСПИТУВАНА** (N= 80), составена од две подгрупи:

1) Испитувана група составена од мажи и жени со ДМТ2 (N=40)

2) Испитувана група составена од средовечни лица со ДМТ2 ( вкупно: 20) и возрасни пациенти со ДМТ2 (N= 20), севкупно: N=40.

Испитаниците се пациенти со дијагностициран и соодветно регулиран Diabetes Mellitus тип 2, со доза на администрирана терапија одредувана во однос на состојбата на пациентот, поточно, со неунифицирана, нееднаква доза за сите.

За секој пациент беше отворен посебен документ со: регистерски број, име и презиме, пол, година на раѓање, присуство/отсуство на ДМТ2 и податоци од крвните анализи.

## **V. ИСПИТУВАНИ ПАРАМЕТРИ И МЕТОДИ НА АНАЛЗА**

Испитувани ќе бидат следниве параметри:

- одредување на гликемија:
- одредување на HbA1c,
- одредување на триглицериди,
- одредување на тотален холестерол,
- одредување на HDL- холестерол
- одредување на LDL-холестерол.

За одредување на сите наведени параметри ќе биде користен автоматизиран биохемиски Cobas Integra 400 (Општа болница, Центар за дијабетес, Охрид), со следниве методи на анализа:

- на гликемија: по методата на GOD-PAF, Cobas Integra 400. Референтните вредности изнесуваат: 3.8 – 5.5 mmol/l

- одредување на HbA1c: по методата на елуирање на одделните компоненти на јонскиот изменувач, на Cobas Integra 400 во Општата болница, Центар за дијабетес, Охрид. Референтните вредности изнесуваат: 5-8 %.

- одредување на триглицериди: во серум со метод на глицерол-фосфат-оксидаза, на тотален холестерол Cobas Integra 400 (Општа болница, Центар за дијабетес Охрид). Референтните вредности изнесуваат: 0.8 – 1.9 mmol/l

- одредување на тотален холестерол: направено во серум со метода на CHOD-PAP, на Cobas Integra 400 (Општа болница, Центар за дијабетес, Охрид). Референтните вредности изнесуваат:  $< 5.17 \text{ mmol/l}$ .

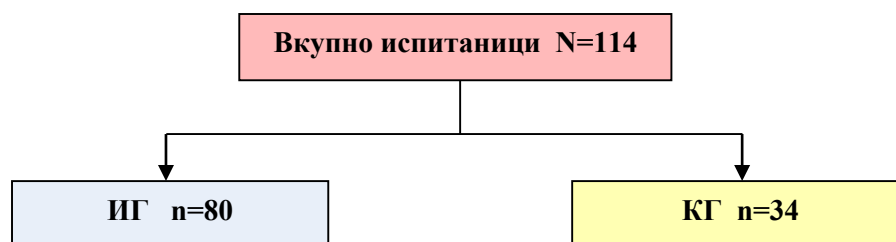
- одредување на HDL- холестерол: направено по метода на преципитација, на Cobas Integra 400 (Општа болница, Центар за дијабетес, Охрид). Референтните вредности изнесуваат:  $0.9-1.4 \text{ mmol/l}$ .

- одредување на LDL-холестерол: направено по метода на преципитација, на Cobas Integra 400 (Општа болница, Центар за дијабетес, Охрид). Референтните вредности изнесуваат:  $3.5-4.1 \text{ mmol/l}$ .

## VI. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Во овој дел од истражувањето презентирани се резултатите добиени со обработка и статистичка анализа на 114 испитаници, од кои 80 пациенти со регулиран дијабетес мелитус тип2 (ДМтип2) кои ја сочинуваа испитуваната група (ИГ), и 34 условно здрави индивидуи кои ја сочинуваа контролната група (КГ). (слика 1.)

Слика 1.



Половата структура на ИГ беше претставена со подеднаква застапеност на машки и женски пациенти, во КГ машките испитаници бе застапени со 52.9%, женските со 47.1%.

Двете групи несигнификантно се разликуваа во однос на половата дистрибуција, односно беа хомогени во однос на полот ( $p=0.77$ ). (табела 1

Табела 1.

пол	групи			p-level
	N	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	58	40 (50)	18 (52.94)	X <sup>2</sup> =0.08 p=0.77 ns
жени	56	40 (50)	16 (47.06)	

X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square)

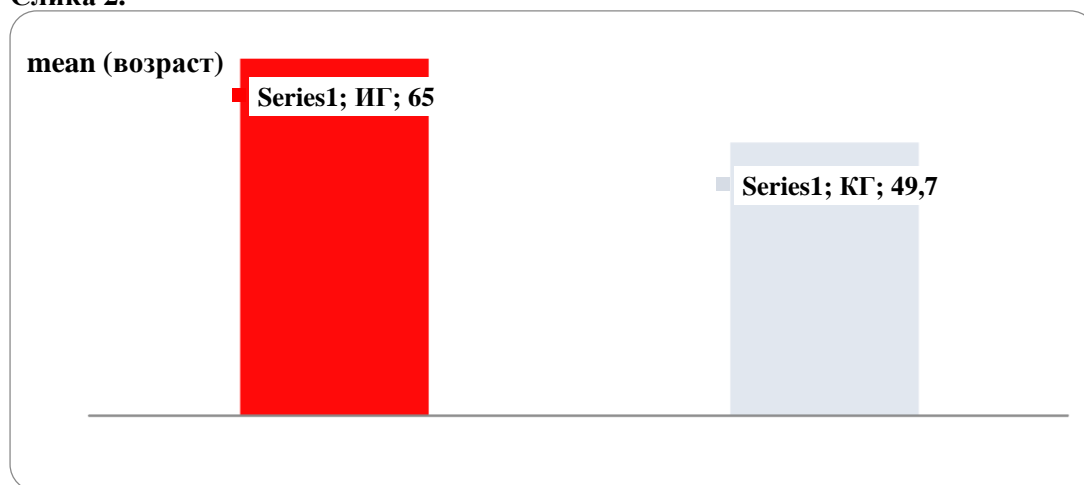
Возраста на испитаниците од двете групи сигнификантно се разликуваше (p<0.0001). Пациентите со регулиран ДМтип2 беа сигнификантно постари од испитаниците од КГ. Просечната возраст на испитаниците од испитуваната и контролна група беше 65.0 ± 10.2 години и 49.7 ± 13.2 години, соодветно. (табела 2, слика 2)

Табела 2.

Групи	возраст / години статистички параметар		p-level
	mean±SD	min - max	
ИГ	65.0 ± 10.2	30 – 89	t=6.69 ***p=0.00000 sig
КГ	49.7 ± 13.2	20 – 71	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.0001

Слика 2.



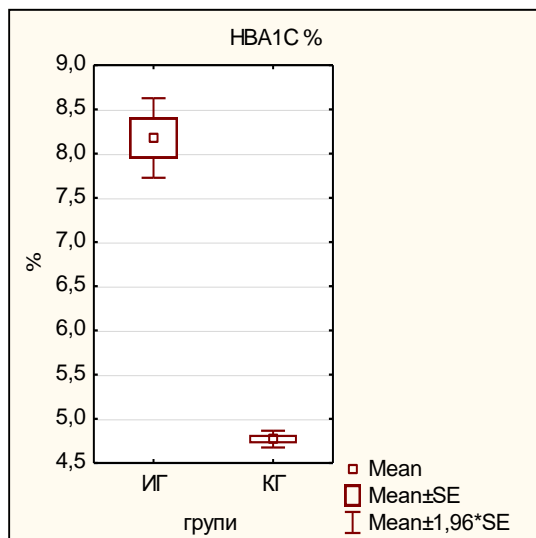
Просечното ниво на гликолизирани хемоглобин изнесуваше 8.18 ± 2.1% во ИГ, 4.77 ± 0.3% во КГ. Разликата од 3.41% меѓу двете групи и статистички се потврди како сигнификантна (p<0.0001). Пациентите со ДМтип2 имаа значајно повисоки вредности на НВА1С споредено со здравите испитаници. (табела 3, слика 3)

Табела 3.

Групи	НВА1С (%) статистички параметар		p-level
	mean±SD	min - max	
ИГ	8.18 ± 2.1	5.2 – 14.8	t=9.6 ***p=0.00000 sig
КГ	4.77 ± 0.3	4 – 5.4	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.000

Слика 3.



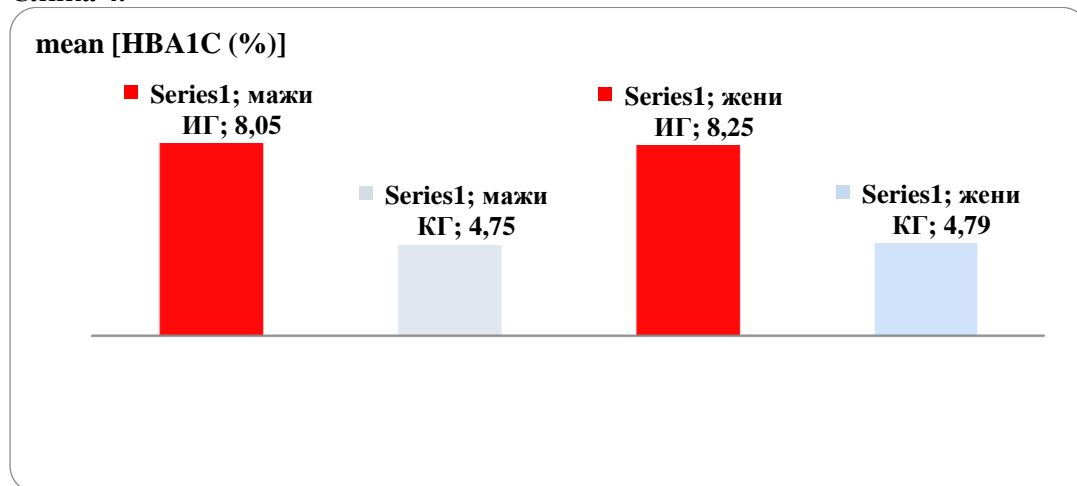
Мажите од ИГ имаа сигнификантно повисоко просечно ниво на гликолизирани хемоглобин од мажите во КГ ( $8.05 \pm 2.1\%$  vs  $4.75 \pm 0.2$ ; difference 3.3%;  $p < 0.0001$ ). И жените од ИГ споредено со жените од КГ имаа значајно повисоко просечно ниво на HbA1C ( $8.25 \pm 2.1$  vs  $4.79 \pm 0.3$ ; difference 3.46%;  $p < 0.0001$ ). (табела 4, слика 4)

Табела 4.

пол	Групи	HbA1C (%) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
мажи	ИГ	$8.05 \pm 2.1$	5.2 – 14.82	t=6.71 ***p=0.000000 sig
	КГ	$4.75 \pm 0.2$	4.5 – 5.1	
жени	ИГ	$8.25 \pm 2.1$	5.56 – 13.99	t=6.66 ***p=0.000000 sig
	КГ	$4.79 \pm 0.3$	4 – 5.4	

t(Student t-test); \*\*\* $p < 0.0001$

Слика 4.



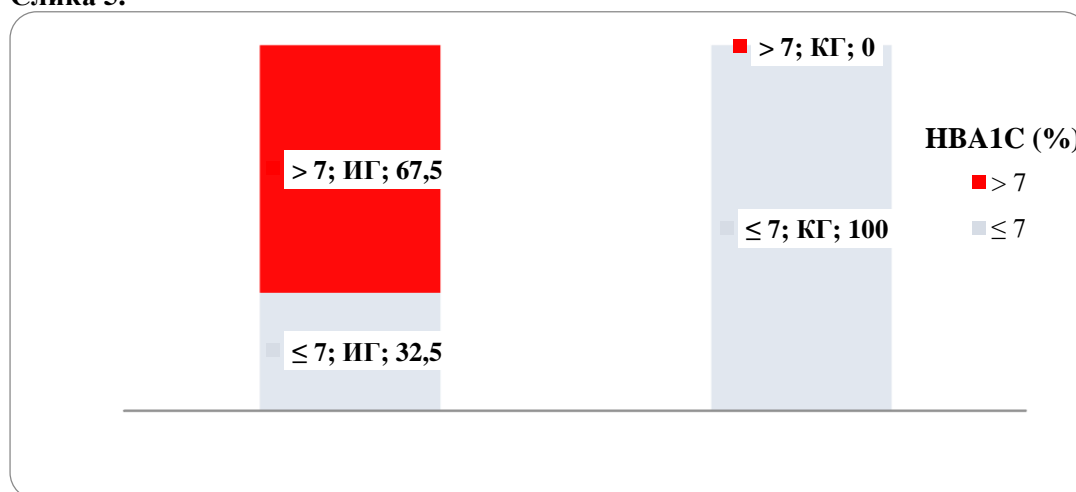
Вредности на гликолизирани хемоглобин повисоки од 7% беа регистрирани кај 67.5% пациенти од ИГ. Во КГ не беа регистрирани пациенти со ниво на НВА1С повисоко од 7%. (табела 5, слика 5)

**Табела 5.**

НВА1С (%)	групи			p-level
	N	ИГ n(%)	КГ n(%)	
≤ 7	60	26 (32.5)	34 (100)	X <sup>2</sup> =43.6 ***p=0.00000 sig
> 7	54	54 (67.5)	0	

X<sup>2</sup> (Pearson Chi-square); \*\*\*p<0.0001

**Слика 5.**



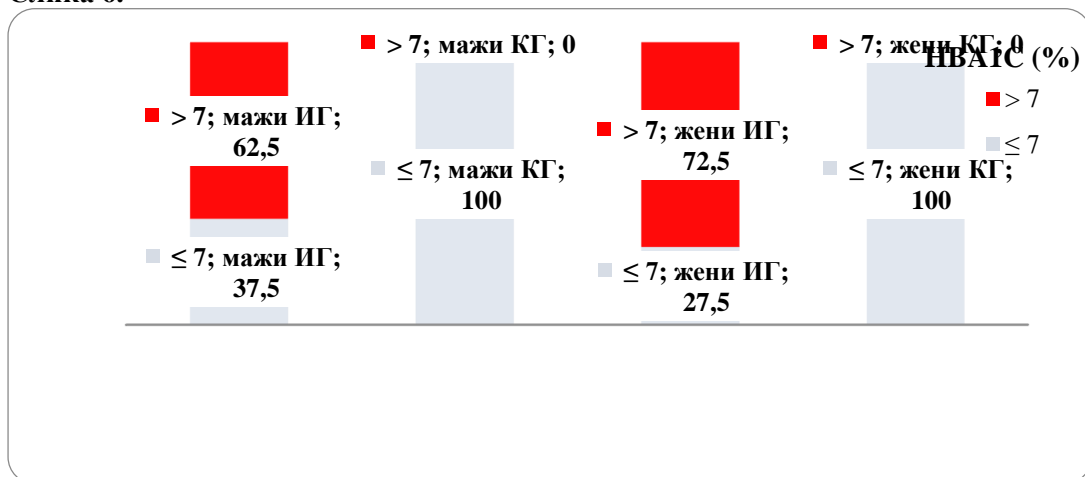
Во групата со ДМтип2 покачено ниво на гликолизирани хемоглобин имаа 62.5% пациенти од машки пол, 72.5% пациенти од женски пол. (табела 6, слика 6)

**Табела 6.**

групи	НВА1С (%)	групи			p-level
		n	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	≤ 7	33	15 (37.5)	18 (100)	X <sup>2</sup> =19.8 ***p=0.000009 sig
	> 7	25	25 (62.5)	0	
жени	≤ 7	27	11 (27.50)	16 (100)	X <sup>2</sup> =24.1 ***p=0.000001 sig
	> 7	29	29 (72.50)	0	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*\*\*p<0.0001

Слика 6.



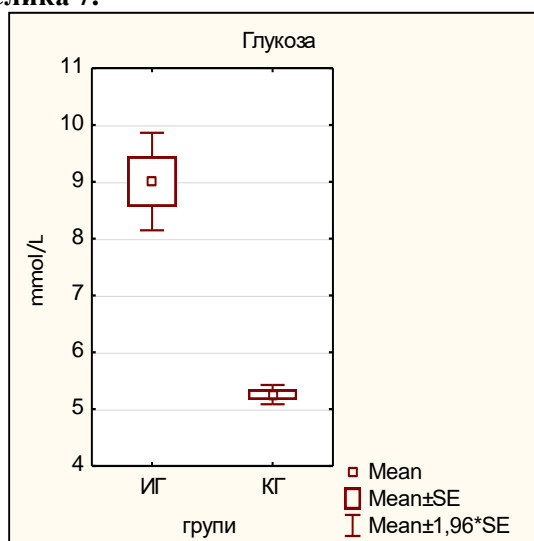
За  $p < 0.0001$  се потврди како статистичка сигнификантна разликата во просечното ниво на глукоза во крв од  $3.74 \text{ mmol/L}$ , меѓу ИГ наспроти КГ ( $9.01 \pm 3.9$  vs  $5.26 \pm 0.5$ ). (табела 7, слика 7)

Табела 7.

Групи	гликемија (mmol/L) статистички параметар		p-level
	mean ± SD	min - max	
ИГ	$9.01 \pm 3.9$	2.2 – 27	t=5.56 *** p=0.00000 sig
КГ	$5.26 \pm 0.5$	4.4 – 6.2	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.0001

Слика 7.





Просечната гликемија имаше вредност од  $8.53 \pm 3.4$  mmol/L кај машките пациенти со дијабетес,  $5.29 \pm 0.5$  mmol/L кај машките здрави испитаници, разликата од 3.24 mmol/L се потврди како статистички сигнификантна за  $p=0.00017$ .

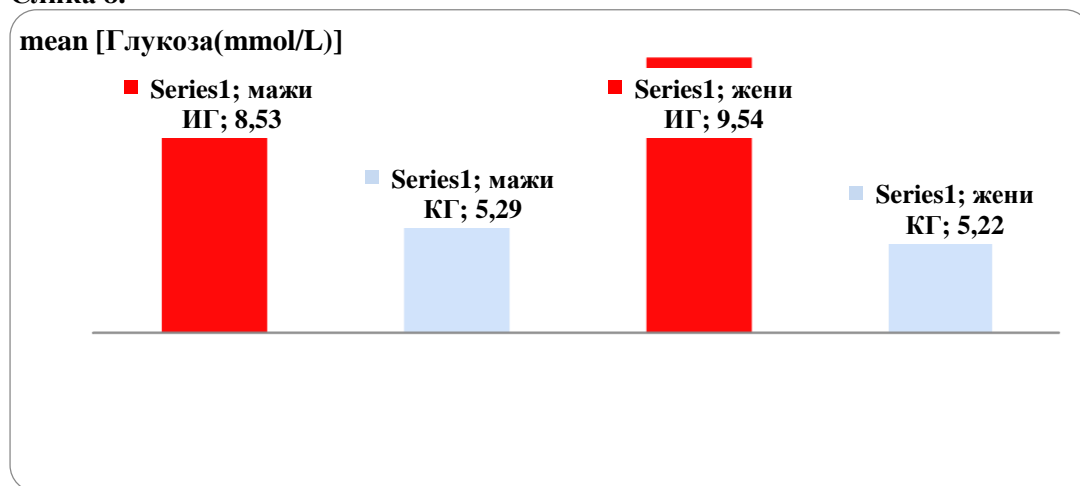
Женските пациентки со дијабетес имаа просечна гликемија од  $9.54 \pm 4.3$  mmol/L, а женските здрави испитанички од  $5.22 \pm 0.5$  mmol/L; разликата од 4.32 mmol/L се потврди како статистички сигнификантна, за  $p=0.00022$ . (табела 8, слика 8)

**Табела 8.**

пол	Групи	глукоза(mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
мажи	ИГ	$8.53 \pm 3.4$	2.2 – 19.19	t=4.03 ***p=0.00017sig
	КГ	$5.29 \pm 0.5$	4.6 – 6.2	
жени	ИГ	$9.54 \pm 4.3$	4.53 – 27	t=3.96 ***p=0.00022 sig
	КГ	$5.22 \pm 0.5$	4.4 – 6.2	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.0001

**Слика 8.**



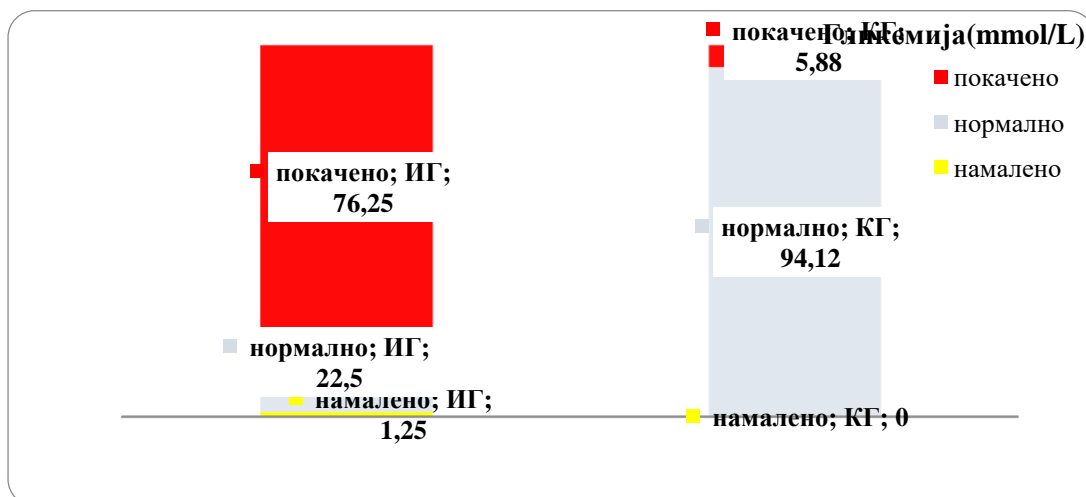
Резултатите од статистичката анализа презентираа сигнификантна разлика во дистрибуцијата на испитаници со нормална и покачена гликемија меѓу двете групи ( $p<0.0001$ ). Нормално ниво на гликемија беше измерена кај 22.5% испитаници од ИГ и кај 94.1% од КГ, додека покачена гликемија имаа 76.25% испитаници од ИГ и 5.9% од КГ. (табела 9, слика 9)

**Табела 9.**

гликемија(mmol/L)	групи		p-level
	ИГ n(%)	КГ n(%)	
Намалено	1 (1.25)	0	$X^2=49.0$ ***p=0.00000 sig
Нормално	18 (22.5)	32 (94.12)	
Покачено	61 (76.25)	2 (5.88)	

$X^2$ (Chi-square test); \*\*\*p<0.0001

Слика 9.



Покачено серумско ниво на глукоза во крв беше регистрирано кај 75% машки пациенти од дијабетичната група и само 1 машки испитаник од контролната група, кај 77.5% женски пациентки од дијабетичната група и 1 женска здрава испитаничка.

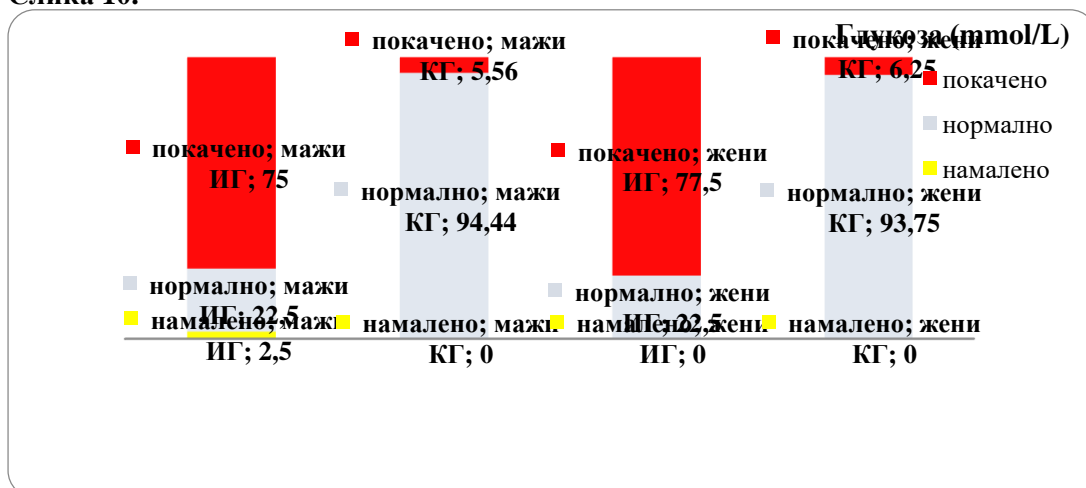
За  $p < 0.0001$  се потврди статистичка сигнификантна разлика во покачена и нормална гликемија меѓу машките испитаници од испитуваната и контролна група, а за  $p = 0.000001$  меѓу женските испитаници од испитуваната и контролна група. (табела 10, слика 10)

Табела 10.

групи	глукоза (mmol/L)	групи			p-level
		n	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	Намалено	1	1 (2.5)	0	$X^2=25.3$ *** $p=0.00000$ sig
	Нормално	26	9 (22.5)	17 (94.44)	
	Покачено	31	30 (75)	1 (5.56)	
жени	Нормално	24	9 (22.50)	15 (93.75)	$X^2=23.7$ *** $p=0.000001$ sig
	Покачено	32	31 (77.50)	1 (6.25)	

$X^2$ (Chi-square test); \*\*\* $p < 0.0001$

Слика 10.



Пациентите со регулиран дијабетес имаа сигнификантно повисоки триглицериди од здравите испитаници ( $p=0.038$ ).

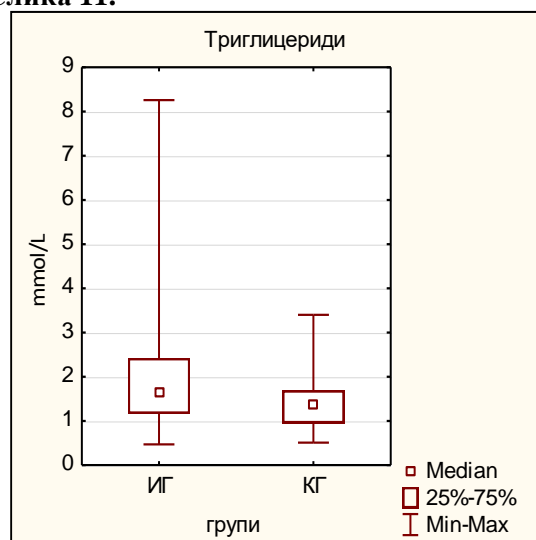
Просечните вредности на серумски триглицериди изнесуваа  $1.99 \pm 1.3$  mmol/L и  $1.41 \pm 0.6$  mmol/L, соодветно во испитуваната и контролна група. Медијалните вредности изнесуваа 1.65 mmol/L и 1.35 mmol/L,соодветно во испитуваната и контролна група. (табела 11,слика 11)

**Табела 11.**

Групи	триглицериди(mmol/L) статистички параметар			p-level
	mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	$1.99 \pm 1.3$	1.65 (1.165 – 2.42)	0.47 – 8.26	Z=2.08 * <b>p=0.038 sig</b>
КГ	$1.41 \pm 0.6$	1.35 (0.95 – 1.69)	0.51 – 3.4	

Z(Mann-Whitney test); \* $p<0.05$

**Слика 11.**



Триглицеридите имаа несигнификантно различни вредности меѓу дијабетичните машки пациенти и здравите машки пациенти ( $p=0.69$ ).

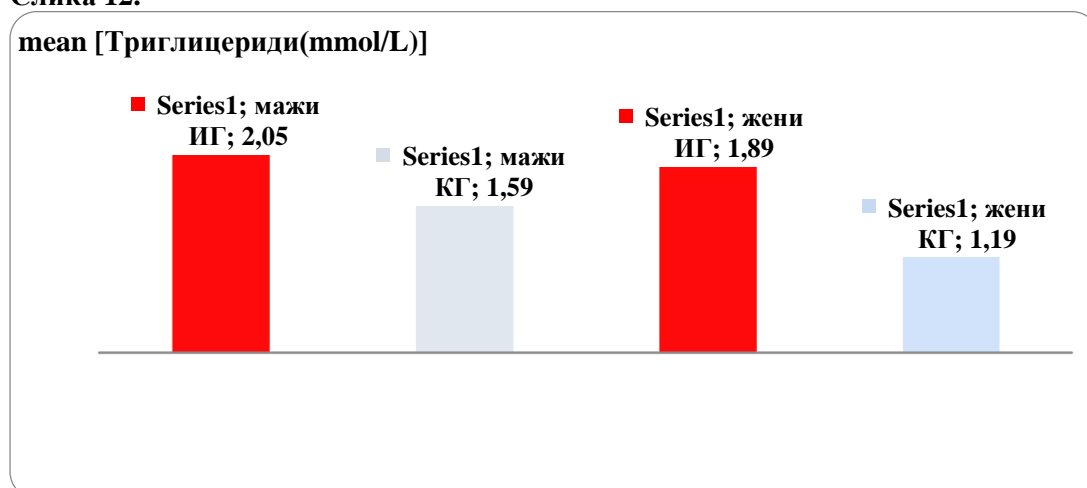
Женските пациентки со дијабетес имаа сигнификантно повисоки триглицериди од женските здрави испитанички (median=1.69 mmol/L vs 1.28 mmol/L; $p=0.004$ ). (табела 12,слика 12)

**Табела 12.**

пол	групи	триглицериди(mmol/L) статистички параметар			p-level
		mean±SD	median (IQR)	min - max	
мажи	ИГ	$2.05 \pm 1.6$	1.44 (1.035 – 2.605)	0.47 – 8.26	Z=0.39 p=0.69 ns
	КГ	$1.59 \pm 0.7$	1.58 (0.95 – 1.88)	0.84 – 3.4	
жени	ИГ	$1.89 \pm 0.99$	1.69 (1.27 – 2.26)	0.66 – 5.34	Z=2.88 ** <b>p=0.004 sig</b>
	КГ	$1.19 \pm 0.4$	1.28 (0.87 – 1.51)	0.51 – 1.62	

Z (Mann-Whitney test);\*\* $p<0.01$

Слика 12.



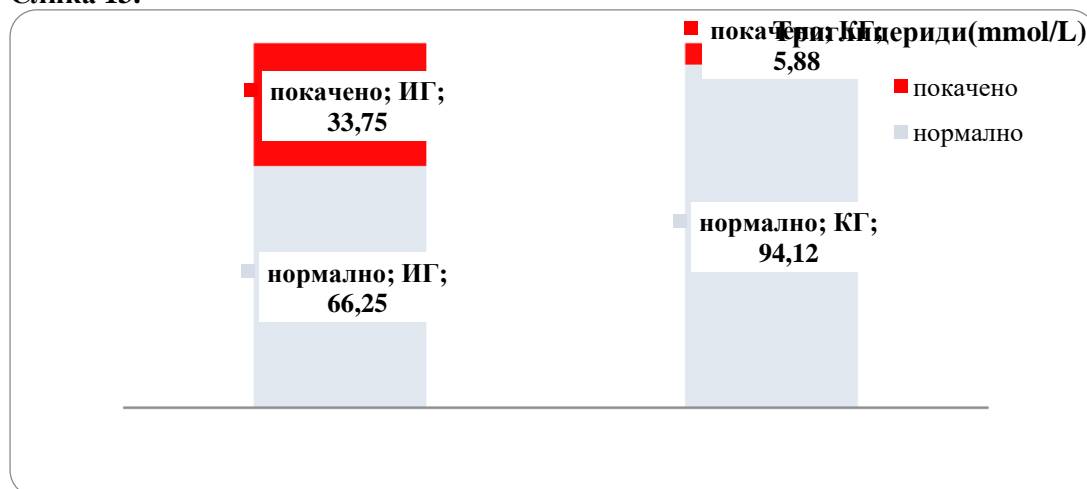
Статистички сигнификантна разлика се потврди меѓу двете групи, во однос на дистрибуција на пациенти со нормални и покачени триглицериди, и се должи на значајно почест наод на покачени триглицериди кај пациентите од дијабетичната група. Серумски триглицериди повисоки од 2 mmol/L беа измерени кај 33.75% пациенти со ДМтип2 и 5.7% здрави испитаници. (табела 13, слика 13)

Табела 13.

триглицериди(mmol/L)	групи		p-level
	ИГ n(%)	КГ n(%)	
Нормално	53 (66.25)	32 (94.12)	$X^2=9.77$ ** $p=0.0018$ sig
Покачено	27 (33.75)	2 (5.88)	

$X^2$ (Chi-square test); \*\* $p<0.01$

Слика 13.



Во ИГ 37.5% машки пациенти а во КГ 11.1% машки испитаници имаа покачени триглицериди.Значајно почесто покачени триглицериди беа дијагностицирани кај машките пациенти со дијабетес споредено со машките здрави испитаници (p=0.041).

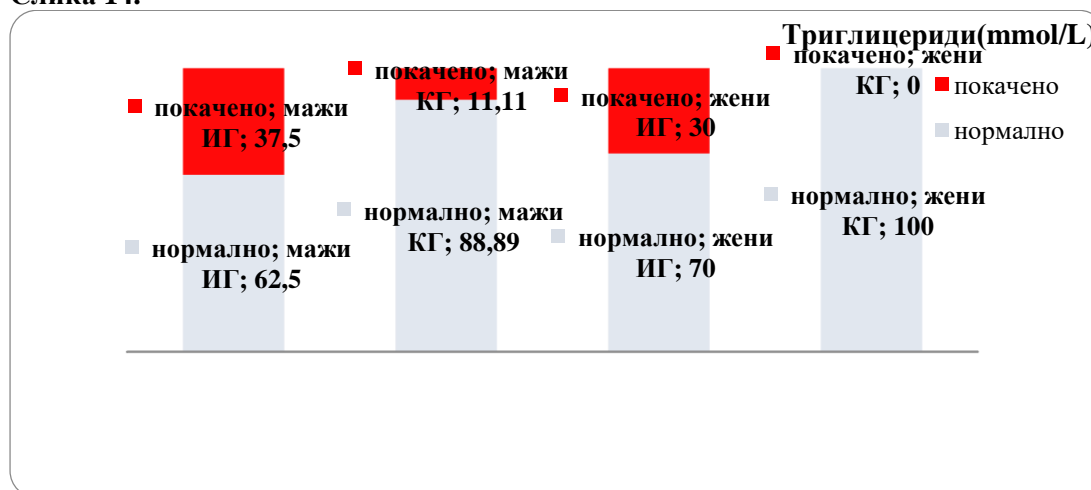
Во ИГ 30% женски пациенти имаа покачени триглицериди, во КГ не беа регистрирани женски испитанички со покачени триглицериди (p=0.0135). (табела 14,слика 14)

Табела 14.

групи	триглицериди (mmol/L)	групи			p-level
		n	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	Нормално	41	25 (62.5)	16 (88.89)	X <sup>2</sup> =4.2 *p=0.041 sig
	Покачено	17	15 (37.5)	2 (11.11)	
жени	Нормално	44	28 (70.0)	16 (100)	X <sup>2</sup> =6.1 *p=0.013 sig
	Покачено	12	12 (30.0)	0	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05

Слика 14.



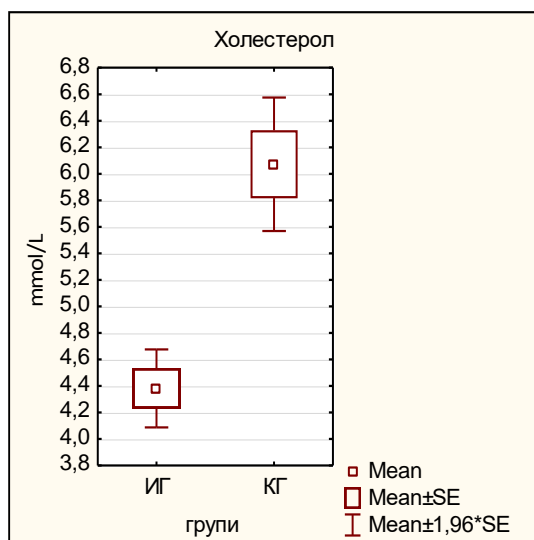
Вкупниот холестерол имаше просечна вредност од 4.38 ± 1.3 mmol/L во ИГ, 6.07 ± 1.5 mmol/L во КГ. Разликата од 1.69 mmol/L меѓу двете групи статистички се потврди како сигнификантна, за p<0.0001,односно,здравите испитаници имаа значајно повисоки просечни вредности на холестерол од дијабетичните. (табела 15,слика 15)

Табела 15.

Групи	холестерол(mmol/L) статистички параметар		p-level
	mean±SD	min - max	
ИГ	4.38 ± 1.3	0.81 – 9	t=5.94***p=0.00000 sig
КГ	6.07 ± 1.5	2.86 – 9.67	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.0001

Слика 15.



Вкупниот холестерол имаше просечна вредност од  $4.24 \pm 1.5$  mmol/L во машката дијабетична група,  $5.61 \pm 1.2$  mmol/L во машката контролна група. Разликата од 1.37mmol/L меѓу двете машки групи статистички се потврди како сигнификантна, за  $p=0.0014$ , односно, здравите машки испитаници имаа значајно повисоки просечни вредности на холестерол од машките пациенти со дијабетес.

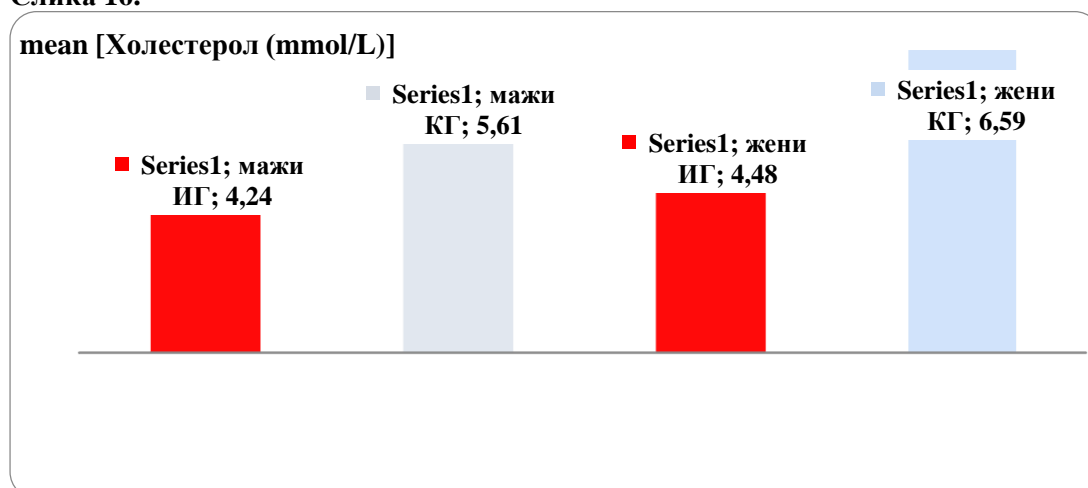
Вкупниот холестерол имаше просечна вредност од  $4.48 \pm 1.2$  mmol/L во женската дијабетична група,  $6.59 \pm 1.6$  mmol/L во женската контролна група. Разликата од 2.11mmol/L меѓу двете женски групи статистички се потврди како сигнификантна, за  $p=0.0083$ , односно, здравите женски испитанички имаа значајно повисоки просечни вредности на холестерол од женските пациентки со дијабетес. (табела 16, слика 16)

Табела 16.

пол	Групи	холестерол (mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean ± SD	min - max	
мажи	ИГ	$4.24 \pm 1.5$	0.81 - 9	t=3.36 **p=0.0014 sig
	КГ	$5.61 \pm 1.2$	2.86 - 7.18	
жени	ИГ	$4.48 \pm 1.2$	2.3 - 7.3	t=2.74 **p=0.0083 sig
	КГ	$6.59 \pm 1.6$	4.07 - 9.67	

t(Student t-test); \*\*p<0.01

Слика 16.



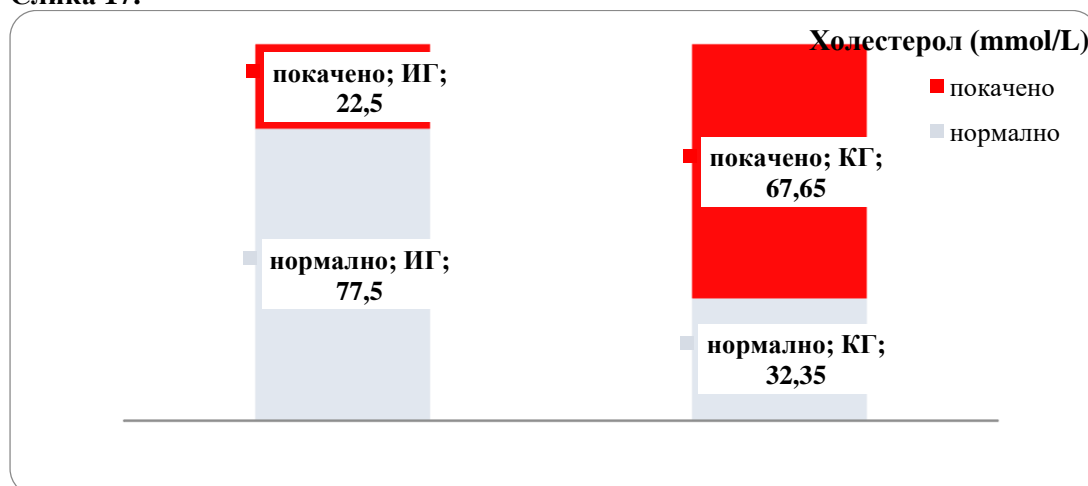
Покачени серумски вредности на вкупен холестерол (повисоки од 5.5 mmol/L), имаа 22.5% испитаници од ИГ и 67.65% од КГ. Почестиот наод на покачен вкупен холестерол во КГ споредено со ИГ, и статистички се потврди како сигнификантен ( $p=0.000004$ ). (табела 17, слика 17)

Табела 17.

холестерол (mmol/L)	групи		p-level
	ИГ n(%)	КГ n(%)	
Нормално	62 (77.5)	11 (32.35)	$X^2=21.1***p=0.000004$ sig
Покачено	18 (22.5)	23 (67.65)	

$X^2$ (Chi-square test);\*\*\* $p<0.0001$

Слика 17.



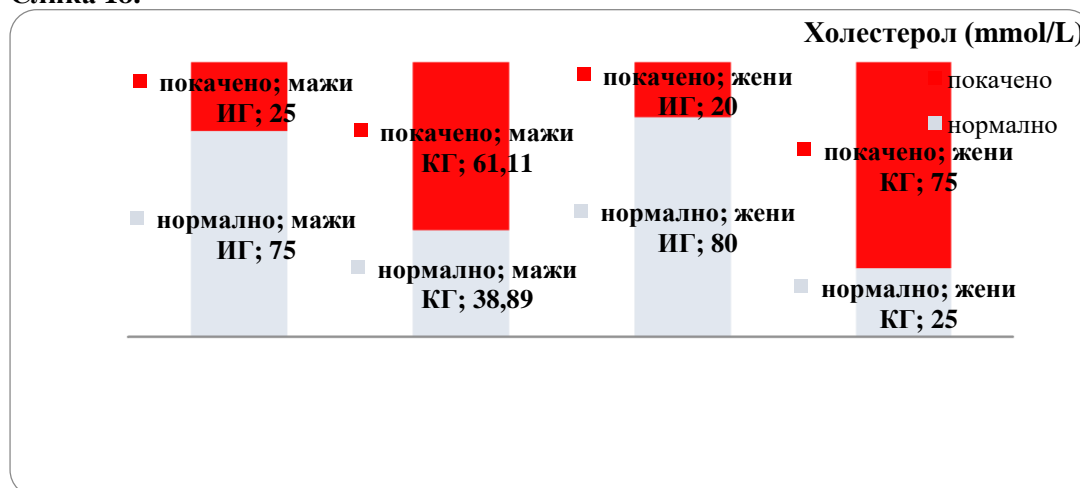
Вкупниот холестерол беше значајно почесто покачен кај машките здрави испитаници споредено со машките пациенти со дијабетес (61.1% vs 25%;p=0.0081), како и кај женските здрави испитанички споредено со женските пациентки со дијабетес (75% vs 20%;p=0.0001). (табела 18,слика 18)

**Табела 18.**

групи	холестерол (mmol/L)	групи			p-level
		N	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	Нормално	37	30 (75)	7 (38.89)	X <sup>2</sup> =7.01 **p=0.0081 sig
	Покачено	21	10 (25)	11 (61.11)	
жени	Нормално	36	32 (80.0)	4 (25)	X <sup>2</sup> =15.1 ***p=0.0001 sig
	Покачено	20	8 (20.0)	12 (75)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test);\*\*\*p<0.01;\*\*\*p<0.0001

**Слика 18.**



Здравите испитаници имаа значајно повисоки просечни вредности на HDL од пациентите со дијабетес (p<0.0001). Просечните вредности на HDL во ИГ изнесуваа 1.15 ± 0.3 mmol/L, 1.57 ± 0.5 mmol/L во КГ (difference 0.42 mmol/L). (табела 19,слика 19)

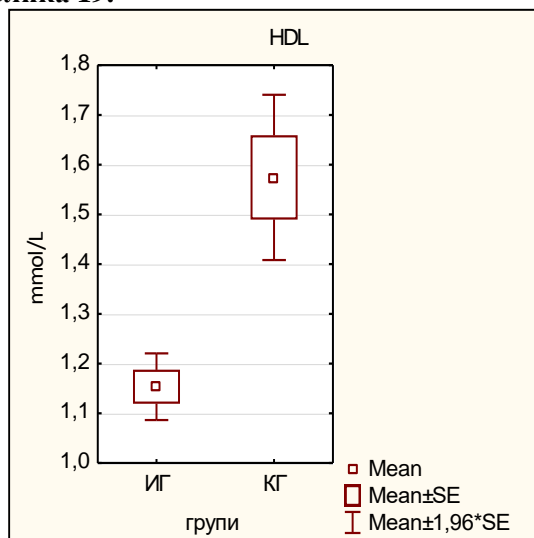
**Табела 19.**

Групи	HDL (mmol/L) статистички параметар		p-level
	mean±SD	min - max	
ИГ	1.15 ± 0.3	0.55 – 2.06	t=5.53***p=0.00000 sig
КГ	1.57 ± 0.5	0.92 – 3.06	

t(Student t-test); \*\*\*p<0.0001



Слика 19.



Машките пациенти со дијабетес имаа просечни вредности на HDL од  $1.11 \pm 0.3$  mmol/L, машките здрави испитаници  $1.27 \pm 0.3$  mmol/L, разликата од 0.16 mmol/L беше статистичка сигнификантна, за  $p=0.039$ .

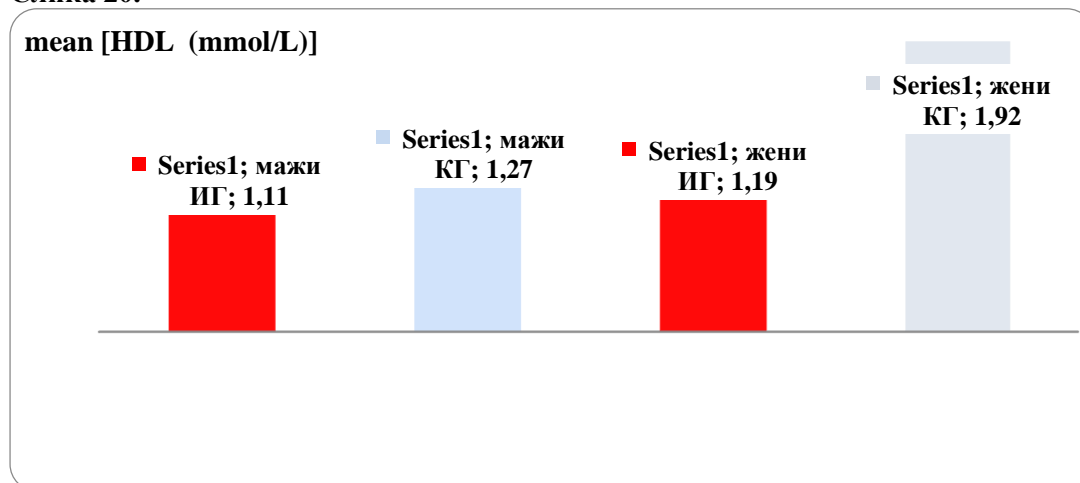
Женските пациенти со дијабетес имаа просечни вредности на HDL од  $1.19 \pm 0.3$  mmol/L, женските здрави испитанички  $1.92 \pm 0.5$  mmol/L, разликата од 0.73 mmol/L беше статистичка сигнификантна, за  $p=0.000001$ . (табела 20, слика 20)

Табела 20.

пол	Групи	HDL (mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
мажи	ИГ	$1.11 \pm 0.3$	0.55 – 1.78	t=2.1 *p=0.039 sig
	КГ	$1.27 \pm 0.3$	0.92 – 1.72	
жени	ИГ	$1.19 \pm 0.3$	0.55 – 2.06	t=5.5 ***p=0.000001 sig
	КГ	$1.92 \pm 0.5$	1.33 – 3.06	

t(Student t-test); \*p<0.05; \*\*\*p<0.0001

Слика 20.



Намалени вредности на HDL ( $\leq 0.9$  mmol/L) беа регистрирани само кај пациентите од дијабетската група (22.5%), додека покачени вредности ( $> 2$  mmol/L) имаа 1.25% пациенти со дијабетес и 14.7% здрави испитаници.

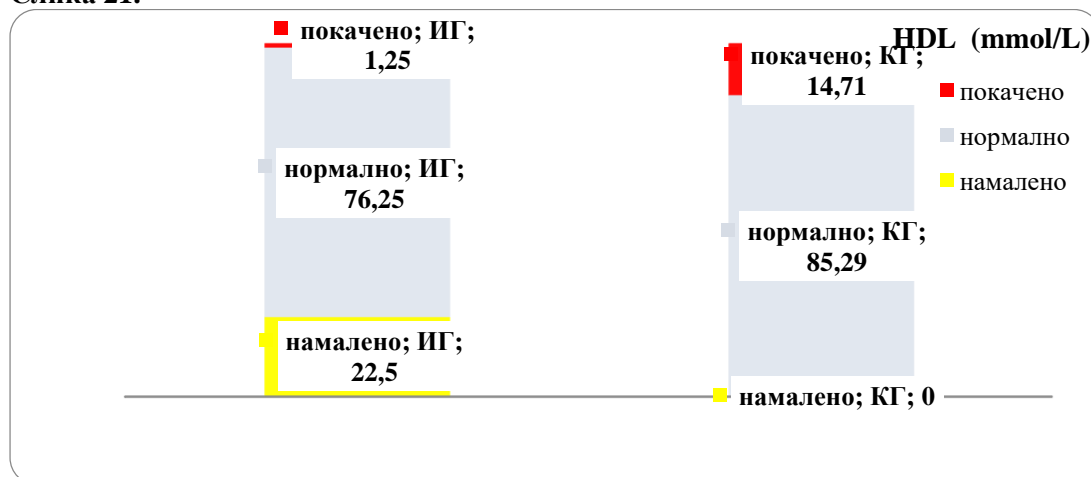
Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти со намален и нормален HDL, меѓу испитуваната и контролна група беше статистички сигнификантна ( $p=0.00032$ ). (табела 21, слика 21)

**Табела 21.**

HDL (mmol/L)	групи		p-level
	ИГ n(%)	КГ n(%)	
Намалено	18 (22.5)	0	$X^2=7.9$ ** $p=0.0049$ sig
Нормално	61 (76.25)	29 (85.29)	
Покачено	1 (1.25)	5 (14.71)	

$X^2$ (Chi-square test); \*\* $p<0.01$

**Слика 21.**



HDL презентираше намалено ниво кај 20% машки и 24.4% женски пациенти со дијабетес. (табела 22, слика 22)

**Табела 22.**

групи	HDL (mmol/L)	групи			p-level
		n	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	Нормално	50	32 (80)	18 (100)	$X^2=4.18$ * $p=0.041$ sig
	Намалено	8	8 (20)	0	
жени	Намалено	10	10 (24.39)	0	*** $p=0.0014$ sig
	Нормално	41	30 (73.17)	11 (68.75)	
	Покачено	6	1 (2.44)	5 (31.25)	

$X^2$ (Chi-square test); \* $p$ (Fisher exact); \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$

Слика 22.



Просечните вредности на LDL изнесуваа  $2.93 \pm 1.2$  mmol/L во ИГ,  $3.89 \pm 1.2$  mmol/L во КГ; медијалните вредности беа 2.72 mmol/L во ИГ, 3.92 mmol/L во КГ.

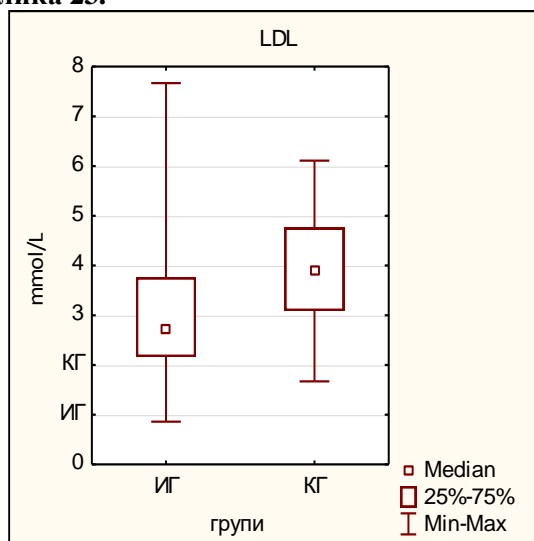
Статистички сигнификантна разлика се потврди во нивото на LDL меѓу двете групи, која се должи на значајно повисоки вредности на LDL во групата здрави испитаници. (табела 23, слика 23)

Табела 23.

групи	LDL (mmol/L) статистички параметар			p-level
	mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	$2.93 \pm 1.2$	2.72 (2.16 – 3.76)	0.86 – 7.67	Z=3.88***p=0.0001 sig
КГ	$3.89 \pm 1.2$	3.92 (3.09 – 4.76)	1.67 – 6.11	

Z (Mann-Whitney test); \*\*\*p<0.0001

Слика 23.



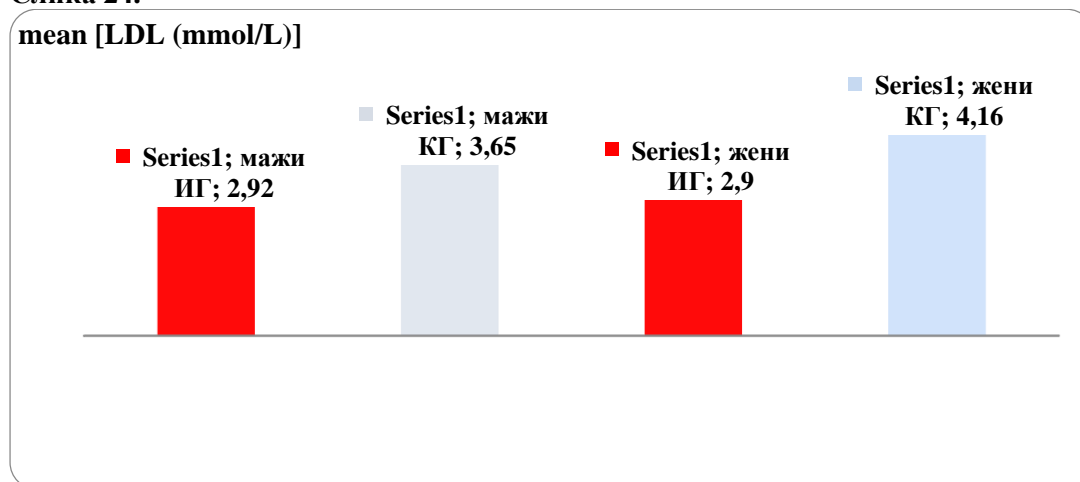
Резултатите од статистичката анализа потврдија сигнификантна разлика во нивото на LDL меѓу машките испитаници од дијабетичната и контролна група ( $2.92 \pm 1.3$  mmol/L и  $3.65 \pm 1.1$  mmol/L, соодветно;  $p=0.041$ ) и меѓу женските испитанички од дијабетичната и контролна група ( $2.90 \pm 1.1$  mmol/L vs  $4.16 \pm 1.2$  mmol/L, соодветно;  $p=0.00029$ ). LDL вредностите беа сигнификантно повисоки во групата машки и женски здрави испитаници. (табела 24, слика 24)

**Табела 24.**

пол	Групи	LDL (mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
мажи	ИГ	$2.92 \pm 1.3$	1.21 – 7.67	t=2.09 *p=0.041 sig
	КГ	$3.65 \pm 1.1$	1.67 – 5.88	
жени	ИГ	$2.90 \pm 1.1$	0.86 – 5.31	t=3.87 **p=0.00029 sig
	КГ	$4.16 \pm 1.2$	2.14 – 6.11	

t(Student t-test); \*p<0.05; \*\*\*p<0.0001

**Слика 24.**



Кај 27.5% пациенти со ДМтип2 и кај 55.9% здрави испитаници беше регистрирано покачено ниво на LDL (>3.7mmol/L).

Испитуваната и контролна група сигнификантно се разликуваа во однос на дистрибуцијата на пациенти со нормално и покачено ниво на LDL ( $p=0.017$ ). Здравите испитаници значајно почесто од дијабетичните испитаници имаа покачен LDL. (табела 25, слика 25)

**Табела 25.**

LDL (mmol/L)	групи		p-level
	ИГ n(%)	КГ n(%)	
Намалено	20 (25)	4 (11.76)	$X^2=5.7$ *p=0.017sig
Нормално	38 (47.5)	11 (32.35)	
Покачено	22 (27.5)	19 (55.88)	

$X^2$ (Chi-square test); \*p<0.05

Слика 25.



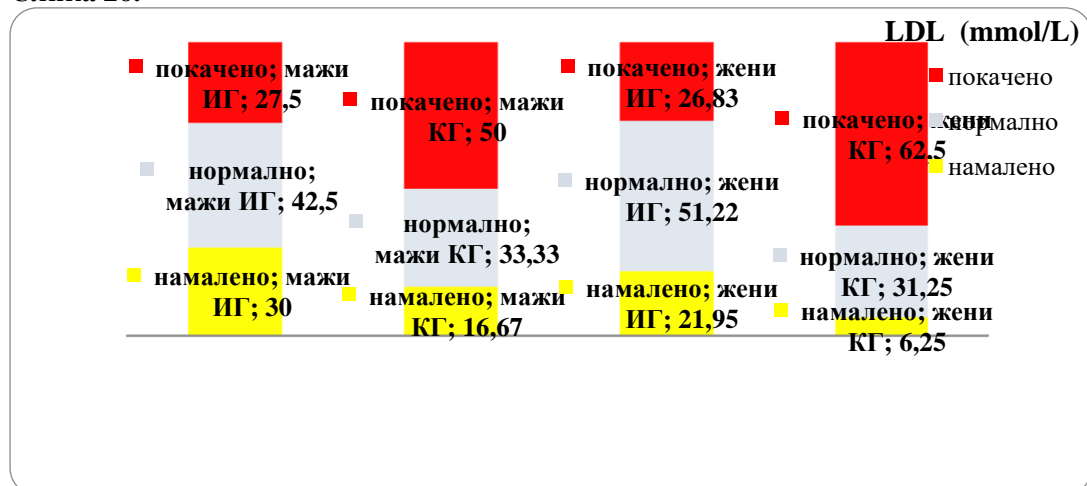
Машките здрави испитаници несигнификантно почесто од машките пациенти со дијабетес имаа покачени вредности на LDL (50% vs 27.5%;p=0.19), додека женските здрави испитанички сигнификантно почесто од женските пациентки со дијабетес имаа покачен LDL (62.5% vs 26.8%;p=0.038). (табела 26,слика 26)

Табела 26.

групи	LDL (mmol/L)	групи			p-level
		n	ИГ n(%)	КГ n(%)	
мажи	Намалено	15	12 (30)	3 (16.67)	X <sup>2</sup> =1.7 p=0.19 ns
	Нормално	23	17 (42.5)	6 (33.33)	
	Покачено	20	11 (27.5)	9 (50)	
жени	Намалено	10	9 (21.95)	1 (6.25)	X <sup>2</sup> =4.3 *p=0.038 sig
	Нормално	26	21 (51.22)	5 (31.25)	
	Покачено	21	11 (26.83)	10 (62.5)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*p<0.05

Слика 26.



Просечната возраст на машките дијабетични пациенти беше 62.8 ± 11.1 години, женските дијабетични пациенти беа на просечна возраст од 67.2 ± 8.8 години. Машките здрави испитаници беа на просечна возраст од 47.0 ± 12.9 години, женските на просечна возраст од 52.7 ± 13.1 години.

Испитуваната и контролна група беа хомогени во однос на возраста, односно, и во двете групи статистички несигнификантна беше разликата во просечната возраст меѓу машките и женски испитаници ( $p=0.06$  и  $p=0.21$ , соодветно во испитуваната и контролна група). (табела 27)

**Табела 27.**

групи	Пол	возраст / години статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
ИГ	Мажи	62.8± 11.1	30 – 82	t=1.98p=0.06ns
	Жени	67.2 ± 8.8	45 – 89	
КГ	Мажи	47.0 ± 12.9	20 – 69	t=1.28p=0.21 ns
	Жени	52.7 ± 13.1	24 – 71	

t(Student t-test);

Полот на испитаниците од ИГ и од КГ немаше сигнификантно влијание на нивото на гликолизиран хемоглобин ( $p>0.05$ ).

Машките и женски пациенти со дијабетес имаа слично просечно ниво на HBA1C, од  $8.05 \pm 2.07\%$  и  $8.30 \pm 2.06\%$ , соодветно, и медијални вредности на HBA1C од  $7.61\%$  и  $7.54\%$ , соодветно ( $p=0.62$ ).

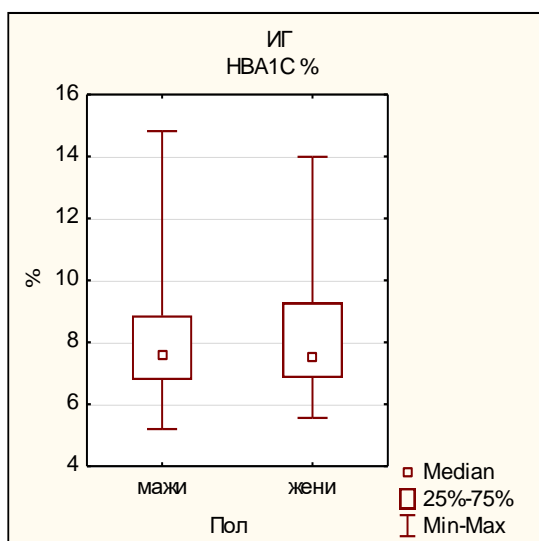
Машките и женски здрави испитаници имаа слично просечно ниво на HBA1C, од  $4.75 \pm 0.22\%$  и  $4.79 \pm 0.34\%$ , соодветно. (табела 28, слика 27, 27а)

**Табела 28.**

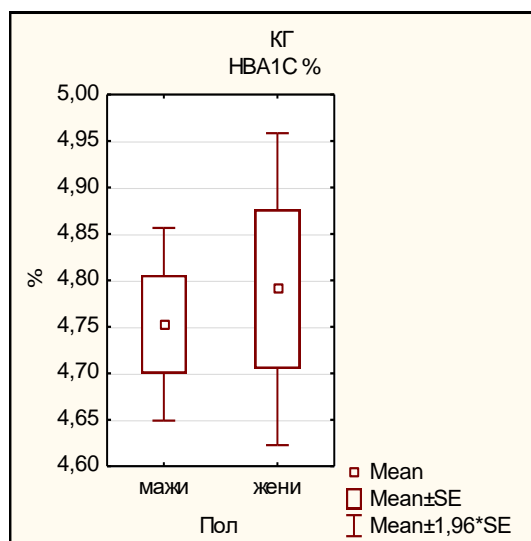
групи	пол	HBA1C (%) статистички параметар			p-level
		mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	мажи	8.05 ± 2.07	7.61 (6.78 – 8.87)	5.2 – 14.82	Z=0.5 p=0.62 ns
	жени	8.30 ± 2.06	7.54 (6.85 – 9.28)	5.56 – 13.99	
КГ	мажи	4.75 ± 0.22		4.5 – 5.1	t=0.38p=0.7 ns
	жени	4.79 ± 0.34		4 – 5.4	

T(Student t-test), Z (Mann-Whitney test)

**Слика 27.**



**Слика 27а.**



Во ИГ покачено ниво на гликолизан хемоглобин (>7%) имаа 62.5% машки и 72.5% женски пациенти, и без статистичка сигнификантна разлика меѓу нив (p=0.34).

Во КГ, и машките и женски испитаници имаа нормално ниво на гликолизан хемоглобин. (табела 29)

**Табела 29.**

HbA1C (%)	пол			p-level
	N	мажи n(%)	жени n(%)	
≤7	26	15 (37.5)	11 (27.5)	X <sup>2</sup> =0.91 p=0.34 ns
>7	54	25 (62.5)	29 (72.5)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

Серумското ниво на глюкоза беше несигнификантно различно во зависност од полот на испитаниците од ИГ (p=0.57), и од КГ (p=0.69).

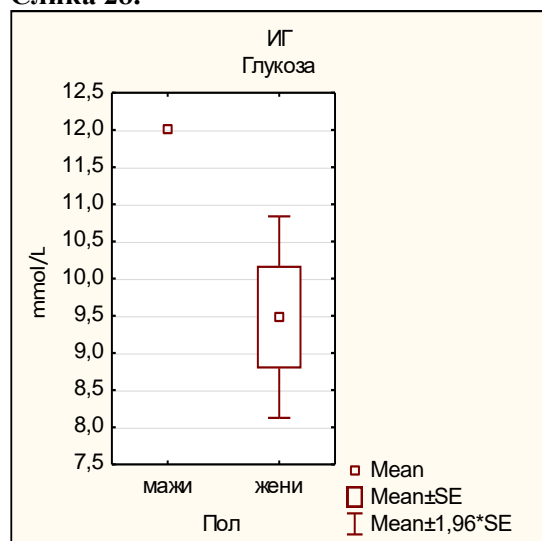
Машките и женски пациенти со дијабетес имаа просечна гликемија од соодветно 8.53 ± 3.4mmol/L и 9.48 ± 4.4mmol/L. Машките и женски здрави испитаници имаа просечна гликемија од соодветно 5.29 ± 0.5mmol/L и 5.22 ± 0.5mmol/L. (табела 30,слика 28,28а)

**Табела 30.**

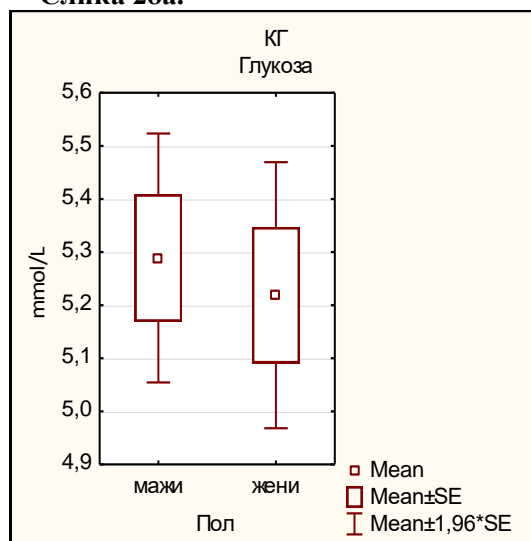
групи	Пол	Глукоза(mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
ИГ	Маж	8.53 ± 3.4	2.2 – 19.19	t=0.57 p=0.57 ns
	Жени	9.48 ± 4.4	4.53 – 27	
КГ	Маж	5.29 ± 0.5	4.6 – 6.2	t=0.4 p=0.69 ns
	Жени	5.22 ± 0.5	4.4 – 6.2	

t(Student t-test)

**Слика 28.**



**Слика 28а.**



Во ИГ, процентот на пациенти со покачено серумско ниво на глюкоза беше 75% кај пациентите од машки пол, и 77.5% кај пациентите од женски пол. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во зачестеноста на наод на нормална и покачена гликемија меѓу машките и женски пациенти со дијабетес ( $p=0.95$ ).

Во КГ само еден испитаник и една испитаничка имаа покачено серумско ниво на глюкоза. (табела 31)

**Табела 31.**

групи	глюкоза (mmol/L)	пол			p-level
		n	мажи n(%)	жени n(%)	
ИГ	Намалено	1	1 (2.5)	0	$X^2=0.0$ $p=0.95$ ns
	Нормално	18	9 (22.5)	9 (22.5)	
	Покачено	61	30 (75)	31 (77.5)	
КГ	Нормално	32	17 (94.44)	15 (93.75)	$X^2=0.41$ $p=0.52$ ns
	Покачено	2	1 (5.56)	1 (6.25)	

$X^2$  (Chi-square test)

Машките и женски пациенти со дијабетес не се разликуваа сигнификантно во однос на серумските триглицериди (median=1.44 mmol/L vs 1.71 mmol/L;  $p=0.51$ ).

На граница на сигнификантност беше разликата во концентрацијата на триглицериди меѓу машките и женски здрави испитаници (median=1.58 mmol/L vs 1.28 mmol/L;  $p=0.062$ ). (табела 32, слика 29, 29а)

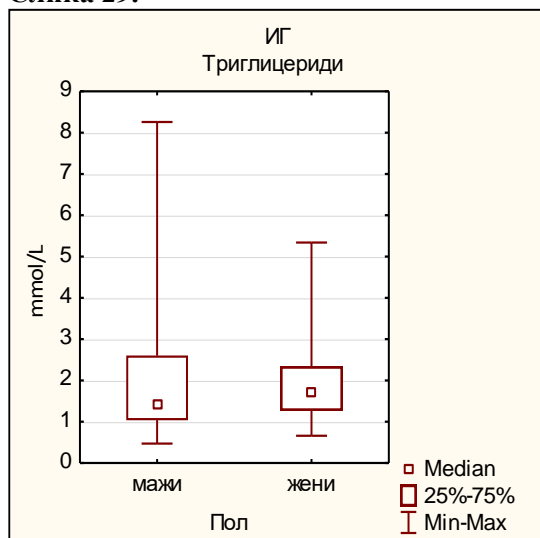
**Табела 32.**

групи	пол	триглицериди (mmol/L) статистички параметар			p-level
		mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	мажи	2.05 ± 1.6	1.44 (1.03 – 2.61)	0.47 – 8.26	$Z=0.66$ $p=0.51$ ns
	жени	1.92 ± 0.98	1.71 (1.27 – 2.33)	0.66 – 5.34	
КГ	мажи	1.59 ± 0.7	1.58 (0.95 – 1.88)	0.84 – 3.4	$Z=1.86$ $p=0.062$ ns
	жени	1.19 ± 0.4	1.28 (0.87 – 1.51)	0.51 – 1.62	

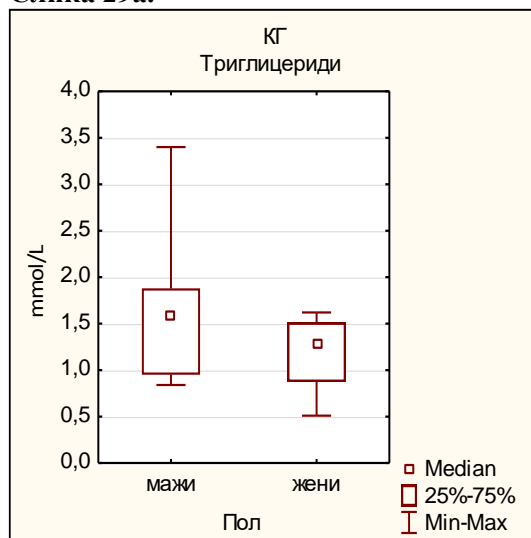
Z (Mann-Whitney test)



Слика 29.



Слика 29а.



Покачено серумско ниво на триглицериди имаа 37.5% машки и 30% женски испитаници од ИГ, додека во КГ покачени триглицериди имаа само машките испитаници (11.1%).

Тестираната разлика во дистрибуција на испитаници со нормални и покачени триглицериди, а во зависност од нивниот пол не беше статистички сигнификантна во ИГ ( $p=0.48$ ) и во КГ ( $p=0.52$ ). (табела 33)

Табела 33.

групи	триглицериди(mmol/L)	ПОЛ			p-level
		n	мажи n(%)	жени n(%)	
ИГ	Нормално	53	25 (62.5)	28 (70)	$X^2=0.5$ $p=0.48$ ns
	Покачено	27	15 (37.5)	12 (30)	
КГ	Нормално	32	16 (88.89)	16 (100)	$X^2=0.41$ $p=0.52$ ns
	Покачено	2	2 (11.11)	0	

$X^2$ (Chi-square test)

Вкупниот холестерол имаше слични вредности кај машките и женски пациенти од групата со ДМтип2; просечните вредности изнесуваа  $4.24 \pm 1.5$  mmol/L кај машките и  $4.53 \pm 1.2$  mmol/L кај женските пациенти од оваа група, и без статистичка сигнификантна разлика ( $p=0.13$ ).

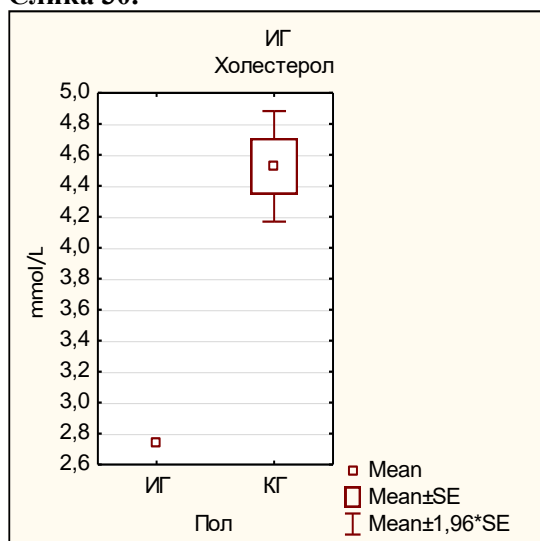
Женските испитаници од КГ имаа повисоки вредности на вкупен холестерол од машките испитаници од оваа група, со просечни вредности од  $5.61 \pm 1.25$  mmol/L наспроти  $6.59 \pm 1.6$  mmol/L кај машките испитаници. Статистичката разлика меѓу половите во КГ беше на граница на статистичка сигнификантност ( $p=0.053$ ). (табела 34, слика 30, 30а)

**Табела 34.**

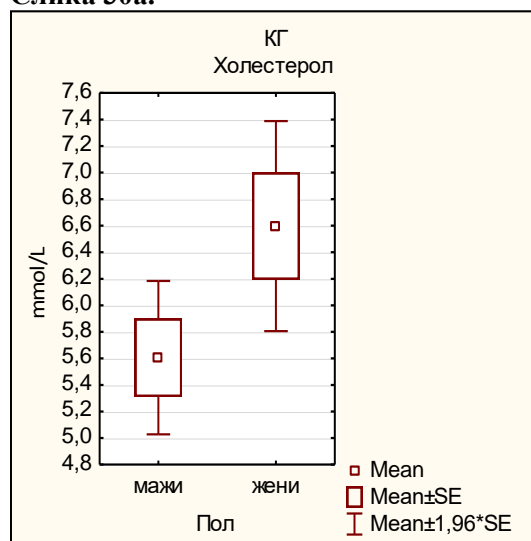
групи	пол	холестерол (mmol/L) статистички параметар			p-level
		mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	мажи	4.24 ± 1.5		0.81 – 9	t=1.5 p=0.13 ns
	жени	4.53 ± 1.2		2.3 – 7.3	
КГ	мажи	5.61 ± 1.25		2.86 – 7.18	t=2.0 p=0.053 ns
	жени	6.59 ± 1.6		4.07 – 9.67	

Z (Mann-Whitney test)

**Слика 30.**



**Слика 30а.**



Застапеноста на пациенти со покачен холестерол беше 25% кај машките пациенти и 20% кај женските пациенти од дијабетичната група, 61.1% кај машките испитаници и 75% кај женските испитаници од контролната група.

Во двете групи, тестираната разлика во дистрибуција на машки и женски испитаници со вредности на холестерол <5.5 mmol/L и ≥5.5 mmol/L беше статистички несигнификантна (p=0.59 и p=0.39, соодветно во испитуваната и контролна група). (табела 35)

**Табела 35.**

групи	холестерол (mmol/L)	ПОЛ			p-level
		n	мажи n(%)	жени n(%)	
ИГ	Нормално	62	30 (75)	32 (80)	X <sup>2</sup> =0.29 p=0.59 ns
	Покачено	18	10 (25)	8 (20)	
КГ	Нормално	11	7 (38.89)	4 (25)	X <sup>2</sup> =0.75 p=0.39 ns
	Покачено	23	11 (61.11)	12 (75)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test)

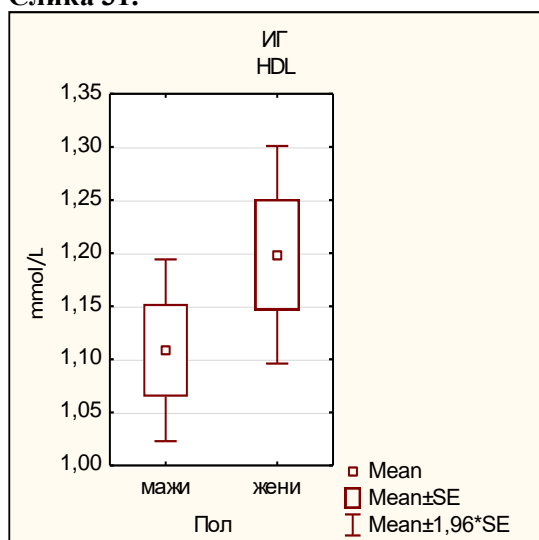
Согласно добиените резултати, полот на испитаниците немаше сигнификантно влијание на вредностите на HDL во ИГ ( $p=0.44$ ), а имаше сигнификантно влијание во КГ ( $p=0.000021$ ). Машките здрави испитаници имаа сигнификантно пониски просечни HDL вредности од женските здрави испитаници (mean= $1.27 \pm 0.3$  mmol/L vs  $1.92 \pm 0.5$  mmol/L, difference 0.65 mmol/L). (табела 36, слика 31, 31a)

Табела 36.

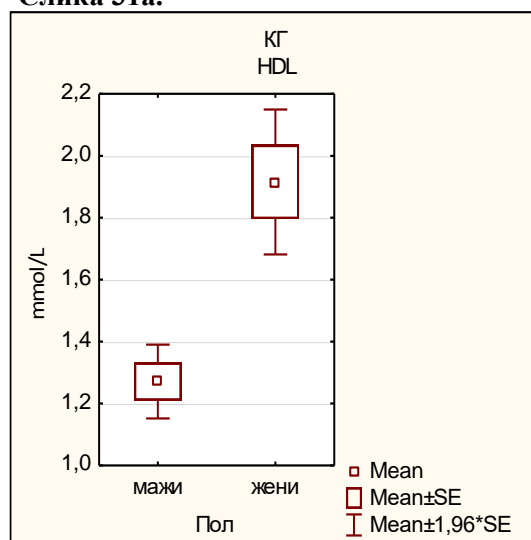
групи	Пол	HDL (mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean $\pm$ SD	min - max	
ИГ	Мажи	$1.11 \pm 0.3$	0.55 – 1.78	t=0.77 p=0.44 ns
	Жени	$1.19 \pm 0.3$	0.55 – 2.06	
КГ	Мажи	$1.27 \pm 0.3$	0.92 – 1.72	t=4.97 ***p=0.000021 sig
	Жени	$1.92 \pm 0.5$	1.33 – 3.06	

t(Student t-test); \*\*\* $p < 0.0001$

Слика 31.



Слика 31а.



Намалени вредности на HDL ( $< 0.9$  mmol/L) беа регистрирани несигнификантно различно кај машките и женски пациенти со дијабетес, односно кај 20% пациенти од машки пол и 25% пациенти од женски пол ( $p=0.55$ ).

Во контролната група не беа регистрирани испитаници со намален HDL, односно, сите машки здрави испитаници имаа нормални вредности, 31.25% женски здрави испитаници имаа покачени вредности, и оваа разлика беше статистички сигнификантна ( $p=0.037$ ). (табела 37, слика 32)

Табела 37.

групи	HDL (mmol/L)	ПОЛ			p-level
		n	мажи n(%)	жени n(%)	
ИГ	Намалено	18	8 (20)	10 (25)	X <sup>2</sup> =0.36 p=0.55 ns
	Нормално	61	32 (80)	29 (72.5)	
	Покачено	1	0	1 (2.5)	
КГ	Нормално	29	18 (100)	11 (68.75)	yatesX <sup>2</sup> =4.34 *p=0.037 sig
	Покачено	5	0	5 (31.25)	

X<sup>2</sup> (Chi-square test);\*p<0.05

Слика 32.



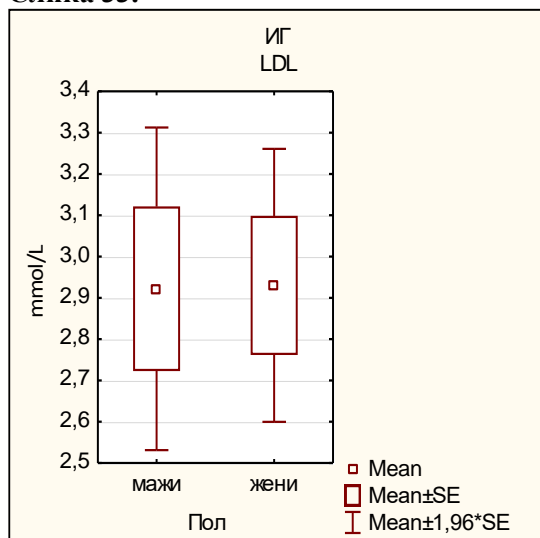
LDL параметарот презентираше просечни вредности од  $2.92 \pm 1.3$  mmol/L и  $2.93 \pm 1.1$  mmol/L, соодветно кај машките и женски пациенти од дијабетичната група; и просечни вредности од  $3.65 \pm 1.1$  mmol/L и  $4.16 \pm 1.2$  mmol/L, соодветно кај машките и женски испитаници од контролната група. Тестираната разлика во просечниот LDL меѓу испитаниците од машки и женски пол беше статистички несигнификантна, за  $p=0.97$  во ИГ и  $p=0.21$  во КГ. (табела 38,слика 33,33а)

Табела 38.

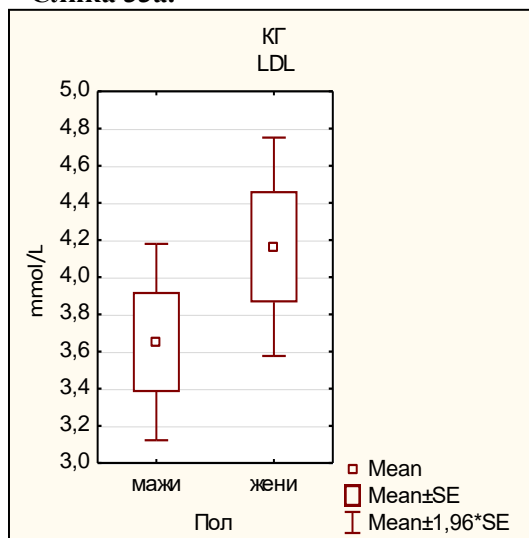
групи	Пол	LDL (mmol/L) статистички параметар		p-level
		mean±SD	min - max	
ИГ	Маж	$2.92 \pm 1.3$	1.21 – 7.67	t=0.03 p=0.97 ns
	Жени	$2.93 \pm 1.1$	0.86 – 5.31	
КГ	Маж	$3.65 \pm 1.1$	1.67 – 5.88	t=1.3 p=0.21 ns
	Жени	$4.16 \pm 1.2$	2.14 – 6.11	

t(Student t-test)

Слика 33.



Слика 33а.



Во двете групи, испитаниците со намалено, нормално и покачено ниво на LDL не се разликуваа сигнификантно во однос на нивниот пол ( $p > 0.05$ ).

Покачени вредности на LDL имаа идентичен процент на машки и женски пациенти од ИГ (27.5%), додека во КГ 50% машки и 62.5% женски испитаници имаа покачени вредности на LDL. (табела 39)

Табела 39.

групи	LDL (mmol/L)	пол			p-level
		n	мажи n(%)	жени n(%)	
ИГ	Намалено	20	12 (30)	8 (20)	$X^2=1.22$ p=0.54 ns
	Нормално	38	17 (42.5)	21 (52.5)	
	Покачено	22	11 (27.5)	11 (27.5)	
КГ	Намалено	4	3 (16.67)	1 (6.25)	<sup>a</sup> p=0.63 ns
	Нормално	11	6 (33.33)	5 (31.25)	
	Покачено	19	9 (50)	10 (62.5)	

$X^2$  (Chi-square test); <sup>a</sup>p (Fisher exact probability Freeman-Halton extension)

Возраста на дијабетичните пациенти со нормално и покачено ниво на гликолизирани хемоглобин не се разликуваше сигнификантно (mean = 65.8 ± 13.8 vs 64.6 ± 7.9; p=0.62). (табела 40)

Табела 40.

група	HbA1C (%)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean ± SD	min - max	
ИГ	нормално	26	65.8 ± 13.8	30 – 89	t=0.49 p=0.62 ns
	покачено	54	64.6 ± 7.9	45 – 82	

t (Student t-test)

Во дијабетичната група пациентите со нормална гликемија беа на просечна возраст од  $70.7 \pm 9.6$  години, а со покачена гликемија беа со просечна возраст од  $63.9 \pm 8.9$  години, односно беа сигнификантно помлади ( $p=0.0061$ ).

Во КГ имаше 2 испитаници со покачена гликемија, на возраст од 46 и 62 години, соодветно. (табела 41)

**Табела 41.**

групи	глюкоза (mmol/L)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Намалено	1	30.0	30	t=2.82 **p=0.0061 sig
	Нормално	18	70.7 ± 9.6	54 – 89	
	Покачено	61	63.9 ± 8.9	42 – 81	
КГ	Нормално	32	49.4 ± 13.4	20 – 71	
	Покачено	2		46,62	

t(Student t-test); \*\*p<0.01

Просечната возраст на пациентите со дијабетес со нормални и покачени триглицериди беше  $66.9 \pm 10.3$  години и  $61.3 \pm 8.9$  години, соодветно. Разликата во просечната возраст од 5.6 години статистички се потврди како сигнификантна, за  $p=0.019$ . Покачени триглицериди имаа помладите пациенти со дијабетес.

Во групата здрави испитаници, 2 испитаника, на возраст 41 и 57 години имаа покачени триглицериди. (табела 42)

**Табела 42.**

Групи	триглицериди (mmol/L)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Намалено	53	66.9 ± 10.3	30 – 89	t=2.4 *p=0.019 sig
	Нормално	27	61.3 ± 8.9	42 – 77	
КГ	Нормално	32	49.7 ± 13.4	20 – 71	
	Покачено	2		41,57	

t(Student t-test); \*p<0.05

Возраста на дијабетичните пациенти со нормален и покачен холестерол беше сигнификантно различна ( $p=0.038$ ). Пациентите со покачени триглицериди беа сигнификантно помлади од пациентите со нормални вредности на триглицериди ( $66.3 \pm 10.3$  vs  $60.6 \pm 8.8$ , difference 5.7 години).

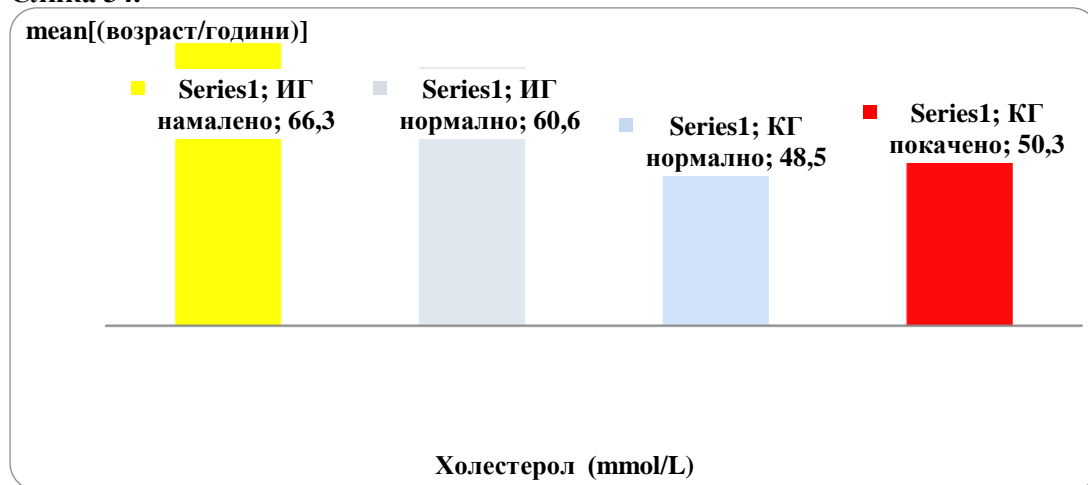
Здравите испитаници со нормален и покачен холестерол не се разликуваа сигнификантно во однос на просечната возраст ( $48.5 \pm 9.3$  vs  $50.3 \pm 14.8$ ;  $p=0.73$ ). (табела 43, слика 34)

Табела 43.

Групи	холестерол (mmol/L)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Намалено	62	66.3 ± 10.3	30 – 89	t=2.1 *p=0.038 sig
	Нормално	18	60.6 ± 8.8	42 – 73	
КГ	Нормално	11	48.5 ± 9.3	37 – 61	t=0.35 p=0.73 ns
	Покачено	23	50.3 ± 14.8	20 – 71	

t(Student t-test); \*p<0.05

Слика 34.



Пациентите од ИГ, со намален и нормален HDL не се разликуваа сигнификантно во однос на просечната возраст ( $65.5 \pm 10.8$  vs  $64.8 \pm 10.2$ ;  $p=0.45$ ).

Во КГ немаше испитаници со намалени вредности на HDL, а за  $p=0.014$  се потврди статистичка сигнификантна разлика во просечната возраст на испитаниците со нормален и покачен HDL ( $47.4 \pm 12.6$  vs  $62.8 \pm 8.4$ ; difference =15.4 години). (табела 44)

Табела 44.

Групи	HDL (mmol/L)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Намалено	18	65.5 ± 10.8	42 – 81	t=0.76 p=0.45 ns
	Нормално	61	64.8 ± 10.2	30 – 89	
	Покачено	1	68.0	68	
КГ	Нормално	29	47.4 ± 12.6	20 – 69	t=2.61 *p=0.014 sig
	Покачено	5	62.8 ± 8.4	51 – 71	

t(Student t-test); \*p<0.05

Дијабетичните пациенти со намален, нормален и покачен LDL имаа просечна возраст од соодветно  $69.9 \pm 9.4$  години,  $64.8 \pm 9.7$  години и  $60.9 \pm 10.2$  години. Статистичката анализа потврди статистичка сигнификантна разлика во просечната возраст на пациентите со намалени, нормални и покачени вредности на LDL ( $p=0.015$ ). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби, покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на сигнификантна разлика во возраста меѓу пациентите со намален и покачен LDL ( $p=0.011$ ).

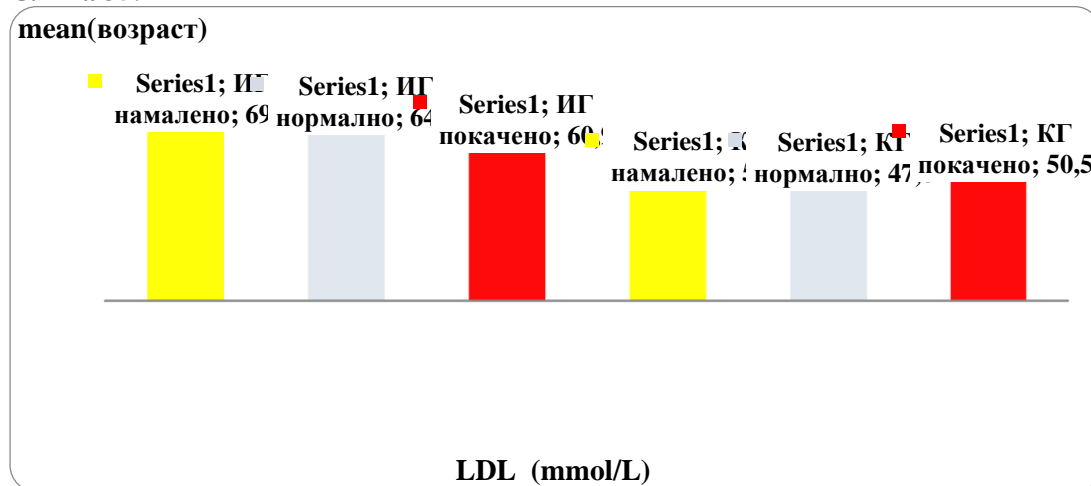
Просечната возраст на здравите испитаници со намален, нормален и покачен LDL беше соодветно  $51.2 \pm 7.6$  години,  $47.8 \pm 14.8$  години и  $50.5 \pm 13.6$  години, и разликата беше статистички несигнификантна ( $p=0.85$ ). (табела 45, слика 35)

Табела 45.

Групи	LDL (mmol/L)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Намалено	20	$69.9 \pm 9.4$	51 – 89	F=4.45 * <b>p=0.015 sig</b> намален vs покачен * <b>p=0.011</b>
	Нормално	38	$64.8 \pm 9.7$	42 – 83	
	Покачено	22	$60.9 \pm 10.2$	30 – 73	
КГ	Намалено	4	$51.2 \pm 7.6$	42 – 60	F=0.16 p=0.85 ns
	Нормално	11	$47.8 \pm 14.8$	20 – 71	
	Покачено	19	$50.5 \pm 13.6$	24 – 71	

F(Analysis of Variance, post-hoc Tukey honest); \* $p<0.05$

Слика 35.





## ИСПИТУВАНА ГРУПА - ИГ

Во групата со регулиран дијабетес беше направена компаративна анализа меѓу пациентите со нормално и покачено ниво на гликолизирани хемоглобин во однос на возраста на пациентите, гликемијата и нивниот липиден статус.

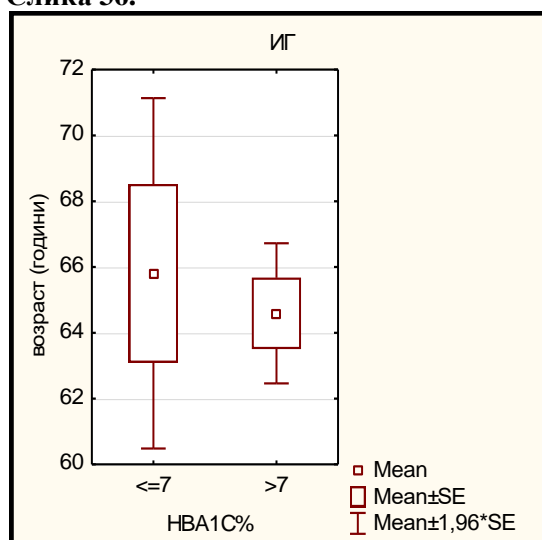
Возраста на дијабетичните пациенти со нормално и намалено ниво на HBA1C не се разликуваше сигнификантно ( $65.8 \pm 13.8$  vs  $64.6 \pm 8.0$ ;  $p=0.62$ ). (табела 46, слика 36)

Табела 46.

група	HBA1C (%)	возраст/години статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Нормално	26	$65.8 \pm 13.8$	30 – 89	t=0.49 p=0.62 ns
	Покачено	54	$64.6 \pm 8.0$	45 – 82	

t(Student t-test)

Слика 36.



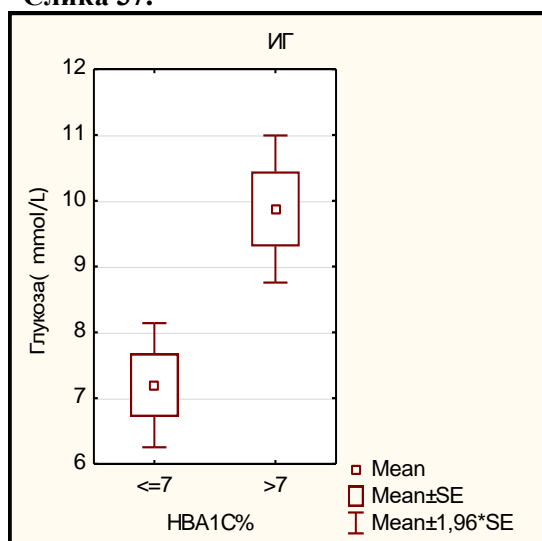
Просечното серумско ниво на глукоза изнесуваше  $7.19 \pm 2.45$  mmol/L кај дијабетичните пациенти со нормален HBA1C,  $9.87 \pm 4.2$  mmol/L кај дијабетичните пациенти со покачен HBA1C, и разликата од 2.68 mmol/L беше статистички сигнификантна ( $p=0.0035$ ). (табела 47, слика 37)

Табела 47.

Група	HBA1C (%)	Глукоза (mmol/L) статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Нормално	26	$7.19 \pm 2.45$	2.2 – 12.3	t=3.01 **p=0.0035 sig
	Покачено	54	$9.87 \pm 4.2$	4.54 – 27	

t(Student t-test); \*\*p<0.01

Слика 37.



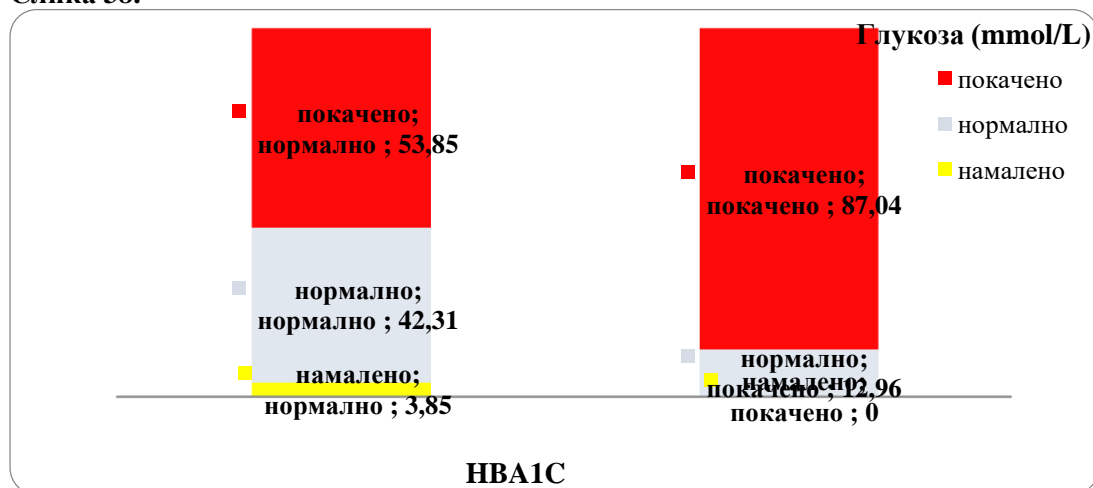
Пацентите од ИГ кои имаа покачено ниво на гликолизирани хемоглобин, значајно почесто од пациентите со нормално ниво на HbA1c имаа и покачено гликемија (87% vs 53.8%; p=0.0022). (табела 48, слика 38)

Табела 48.

Група	Глукоза (mmol/L)	HbA1c			p-level
		n	нормално n(%)	покачено n(%)	
ИГ	намалено	1	1 (3.85)	0	X <sup>2</sup> =9.36 **p=0.0022 sig
	нормално	18	11 (42.31)	7 (12.96)	
	покачено	61	14 (53.85)	47 (87.04)	

X<sup>2</sup>(Chi-square test); \*\*p<0.01

Слика 38.



Пациентите од дијабетичната група со покачено ниво на гликолизиран хемоглобин имаа сигнификантно повисоки вредности на триглицериди, од пациентите од оваа група со нормален гликолизиран хемоглобин ( $p=0.026$ ).

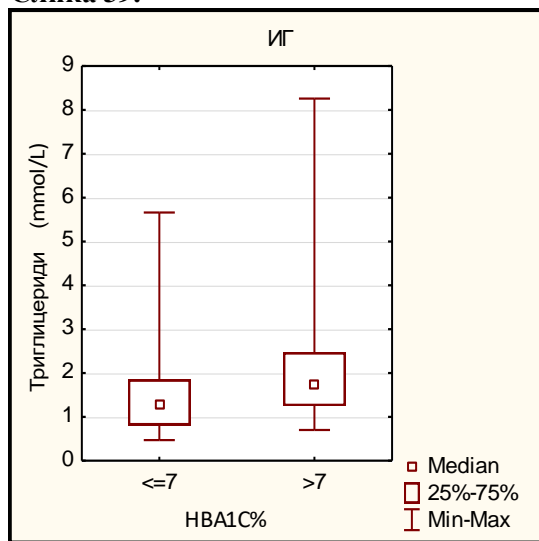
Просечните вредности на триглицериди кај пациентите со покачен и нормален НВА1С изнесуваа соодветно  $2.14 \pm 1.3$  mmol/L и  $1.65 \pm 1.2$  mmol/L; медијалните вредности на триглицеридите кај пациентите со покачен и нормален НВА1С изнесуваа соодветно 1.73 mmol/L и 1.27 mmol/L. (табела 49, слика 39)

**Табела 49.**

група	НВА1С (%)	Триглицериди(mmol/L) статистички параметар				p-level
		n	mean±SD	median (IQR)	min - max	
ИГ	нормално	26	$1.65 \pm 1.2$	1.27 (0.81 – 1.85)	0.47 – 5.66	Z=2.23 *p=0.026 sig
	покачено	54	$2.14 \pm 1.3$	1.73 (1.25 – 2.47)	0.7 – 8.26	

Z (Mann-Whitney test); \* $p<0.05$

**Слика 39.**



Кај пациентите со дијабетес кои имаа покачено ниво на НВА1С, почесто од пациентите со нормално ниво на НВА1С беа регистрирани зголемени вредности на триглицериди (38.9% vs 23.1%),но, разликата не беше доволна за да се потврди и статистички како сигнификантна ( $p=0.16$ ). (табела 50)

**Табела 50.**

Група	Триглицериди (mmol/L)	НВА1С			p-level
		n	нормално n(%)	покачено n(%)	
ИГ	нормално	53	20 (76.92)	33 (61.11)	$X^2=1.96$ p=0.16 ns
	покачено	27	6 (23.08)	21 (38.89)	

$X^2$ (Chi-square test)

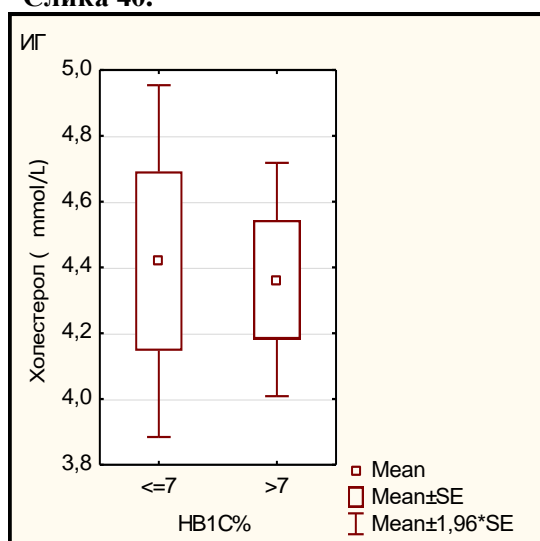
Вкупниот холестерол имаше слични вредности кај пациентите со нормален и покачен НВА1С од дијабетичната група. Просечните вредности на холестерол изнесуваа  $4.42 \pm 1.4$  mmol/L во групата со нормален НВА1С,  $4.36 \pm 1.3$  mmol/L во групата со покачен НВА1С, и без статистичка сигнификантна разлика ( $p=0.86$ ). (табела 51, слика 40)

Табела 51.

Група	НВА1С (%)	Холестерол (mmol/L) статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Нормално	26	$4.42 \pm 1.4$	2.52 – 9	t=0.17 p=0.86 ns
	Покачено	54	$4.36 \pm 1.3$	0.81 – 7.3	

t(Student t-test)

Слика 40.



Вкупниот холестерол имаше покачени вредности кај 23.1% пациенти со дијабетес со нормално ниво на гликолизиран хемоглобин, и кај 22.2%% пациенти со дијабетес со покачено ниво на гликолизиран хемоглобин.

Тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со нормални и зголемени вредности на холестерол, а во зависност од вредноста на НВА1С беше статистички несигнификантна ( $p=0.93$ ). (табела 52)

Табела 52.

група	Холестерол (mmol/L)	НВА1С			p-level
		n	нормално n(%)	покачено n(%)	
ИГ	нормално	62	20 (76.92)	42 (77.78)	$X^2=0.007$ p=0.93ns
	покачено	18	6 (23.08)	12 (22.22)	

$X^2$ (Chi-square test)

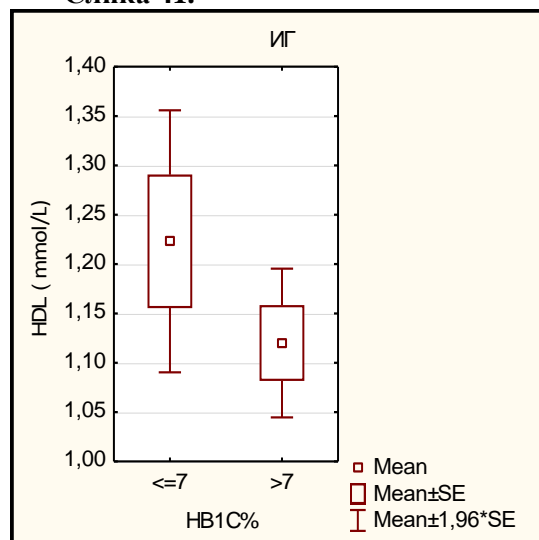
Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во просечните вредности на HDL меѓу пациентите од дијабетичната група, со нормално и покачено ниво на HBA1C ( $1.22 \pm 0.3 \text{ mmol/L}$  vs  $1.12 \pm 0.3 \text{ mmol/L}$ ;  $p=0.16$ ). (табела 53, слика 41)

**Табела 53.**

Група	HBA1C (%)	HDL (mmol/L) статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Нормално	26	$1.22 \pm 0.3$	0.72 – 1.84	t=1.42 p=0.16 ns
	Покачено	54	$1.12 \pm 0.3$	0.55 – 2.06	

t(Student t-test)

**Слика 41.**



Пациентите со дијабетес кои имаа поачено ниво на гликолизирани хемоглобин, почесто од пациентите со нормално ниво имаа намалени вредности на HDL (24.1% и 19.2%, соодветно), но разликата не беше статистички сигнификантна ( $p=0.6$ ). (табела 54)

**Табела 54.**

Група	HDL (mmol/L)	HBA1C			p-level
		n	нормално n(%)	покачено n(%)	
ИГ	намалено	18	5 (19.23)	13 (24.07)	$\chi^2=0.3$ p=0.6 ns
	нормално	61	21 (80.77)	40 (74.07)	
	покачено	1	0	1 (1.85)	

$\chi^2$ (Chi-square test)

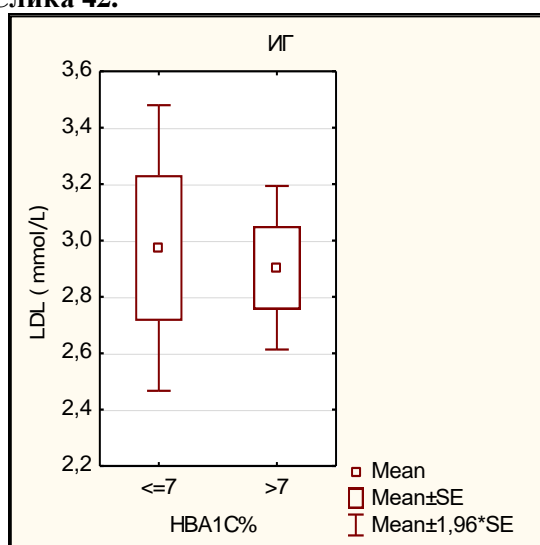
Просечните вредности на LDL изнесуваа  $2.97 \pm 1.3 \text{ mmol/L}$  кај дијабетичните пациенти со нормален HBA1C,  $2.90 \pm 1.1 \text{ mmol/L}$  кај дијабетичните пациенти со покачен HBA1C; разликата не беше статистички сигнификантна ( $p=0.8$ ). (табела 55, слика 42)

Табела 55.

Група	HBA1C (%)	LDL (mmol/L) статистички параметар			p-level
		n	mean±SD	min - max	
ИГ	Нормално	26	2.97 ± 1.3	0.86 – 7.67	t=0.25 p=0.8 ns
	Покачено	54	2.90 ± 1.1	1.21 – 5.55	

t(Student t-test)

Слика 42.



Во ИГ, статистички несиѓнификантна беше тестираната разлика во дистрибуција на пациенти со нормални и покачени вредности на LDL, а во зависност од нивото на гликолизирани хемоглобин ( $p=0.7$ ); 30.8% пациенти со нормално ниво на HBA1C и 25.9% пациенти со покачено ниво на HBA1C имаа покачени вредности на LDL. (табела 56)

Табела 56.

Група	LDL (mmol/L)	HBA1C			p-level
		n	нормално n(%)	покачено n(%)	
ИГ	намалено	20	6 (23.08)	14 (25.93)	$X^2=0.14$ p=0.7 ns
	нормално	38	12 (46.15)	26 (48.15)	
	покачено	22	8 (30.77)	14 (25.93)	

$X^2$ (Chi-square test)

## VI.1 Корелации и предикции

Дополнителни тестови за корелација и предикција се изведени со помош на статистичкиот пакет International Business Machines Corporation Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS) верзија 26. Сите тестови се спроведени на интервал на доверба од 95% и вредностите на  $p < 0.05$  се сметаа за статистички значајни.

Тестовите вклучуваат: Point-biserial за корелациите меѓу варијаблите, Multinomial Logistic Regression за предвидување на резултатите за ИГ и Linear Regression за предвидување на движењето на глукозата во однос на другите параметри и демографските карактеристики на испитаниците од двете групи. Спроведувањето на овие тестови е важно за следење на состојбата на пациентите со ДМТ2, прилагодување на третманот, спречување на компликации и подобрување на општата здравствена состојба. Исто така, овие тестови ќе дадат увид и за состојбата на здравите лица во однос на глукозниот и липидниот статус.

### VI.1.1 Резултати за целиот примерок

Добиените податоци ќе бидат прикажани како средна вредност  $\pm$  стандардна девијација. Статистичката анализа на податоците ќе биде извршена преку WasserStars-статистичка програмата. Преку програмата ќе бидат пресметани стандардната девијација, аритметичка средина и Т-вредност. Сигнификантните разлики ќе бидат детерминирани со помош на Р-вредноста од  $P < 0.050$

Најпрвин направивме испитување на база на целиот примерок на истражувањето од 114-те испитаници, со цел да видиме како параметрите варираат и од што зависат на база на општата популација во С. Македонија. Првин се испитани корелации помеѓу групите и демографијата на испитаниците (табела 57), а потоа и помеѓу испитуваните клинички параметри (табела 58).

Од табела 57 заклучуваме дека покачувањето на НВА1С, глукозата и триглицеридите е значајна за ИГ (сите  $p < 0.001$  и  $r = -0.635$  за НВА1С;  $r = -0.465$  за глукозата и  $r = -0.228$  за триглицеридите), додека нагорните промени во однос на липидниот статус се својствени за КГ (сите  $p < 0.001$  и  $r = 0.490$  за холестеролот;  $r = 0.463$  за HDL и  $r = 0.357$  за LDL). Од група од 100 испитувани лица, со веројатност од 99%, 63 лица кај кои ќе бидат детектирани највисоки нивоа на НВА1С, 46 лица со највисоки ниво на глукоза и 22 лица кои ќе имаат највисоко измерени триглицериди ќе бидат

заболени со ДМТ2, 50 лица со највисок холестерол, 46 највисок HDL и 36 со највисок ниво LDL ќе бидат здрави лица.

Според полот, забележуваме дека само HDL значајно корелира ( $p=0.002$ ) и повисоките резултати се својствени за жените ( $r=0.294$ ), што значи дека во групата од 100 истражувани лица, 29 жени ќе имаат највисоко ниво на HDL.

Повозрасните испитаници (без разлика дали болуваат од ДМТ2 или се здрави) корелираат со повисоки нивоа на HBA1C ( $p=0.001$  и  $r=0.322$ ), и глукоза ( $p=0.021$  и  $r=0.219$ ), а помладите со покачување на холестеролот ( $p=0.000$  и  $r= -0.383$ ) и LDL ( $p=0.000$  и  $r= -0.351$ ). Ова значи дека секоја следна година има пораст на HBA1C и глукозата за 0.322 и 0.219 мерни единици соодветно, а опаѓање на холестеролот за и LDL за 0.383 и 0.351 мерни единици соодветно. Овие резултати се веродостојни на ниво од 99%, освен за глукозата (на 95%).

**Табела 57.**

		НБА1С (%)	Глукоза	Триглицериди	Холестерол	HDL	LDL
Група	R	-0.635)**	-0.465)**	-0.228)*	0.490**	0.463**	0.357**
	p-level	0.000	0.000	0.015	0.000	0.000	0.000
Пол	R	0.028	0.100	-0.084)	0.144	0.294**	0.054
	p-level	0.769	0.288	0.374	0.126	0.002	0.566
Возраст	R	0,322**	0.219*	-0.093)	-0.383)**	-0.145)	-0.351)**
	p-level	0.001	0.021	0.333	0.000	0.130	0.000
N		114	114	114	114	114	114
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)							

Во однос на движењата на параметрите можеме да констатираме дека и кај болните лица, но и кај здравите, движењето на HBA1C значајно корелира со движењата на останатите параметри (табела 58). Порастот на овој параметар за 1 мерна единица повлекува покачување на глукозата за 0.680 мерни единици и на триглицеридите за 0.306, а намалување на холестеролот, HDL и LDL за 0.361; 0.314 и 0.224 мерни единици соодветно.

Зголемувањето на гликозата за 1 мерна единица предизвикува зголемување и на триглицеридите за 0.282 мерни единици ( $p=0.002$  и  $r=0.282$ ), а намалување на останатите липидни параметри, односно на холестеролот ( $p=0.011$ ) и HDL ( $p=0.001$ ) за



0.238 и 0.304 мерни единици соодветно.

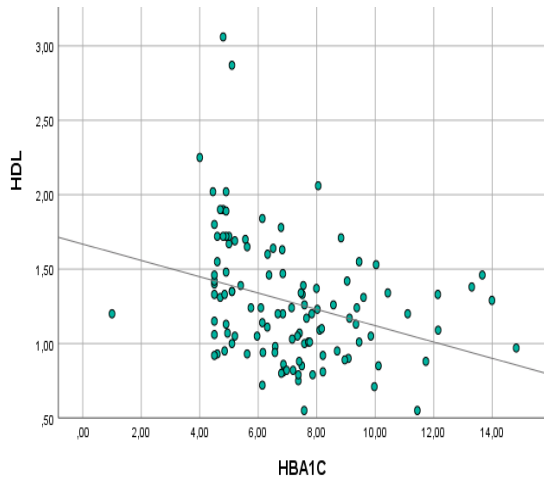
Покаченото ниво на триглицериди за 1 единица корелира значајно со намалување на HDL ( $p=0.001$ ) за 0.436 единици. Зголеменото ниво на вкупен холестерол со сигурност е пропратено и со зголемено ниво на HDL ( $p=0.000$ ) и LDL ( $p=0.000$ ), и неговиот пораст за 1 единица е пропратен со зголемено ниво на HDL за 0.507 единици, а на LDL за дури 0.910 единици. И HDL право-пропорционално корелира со LDL и при пораст на првиот параметар за 1 мерна единица се забележува покачување и на вториот параметар за 0.360 единици.

Сите резултати се со сигурност од 99%.

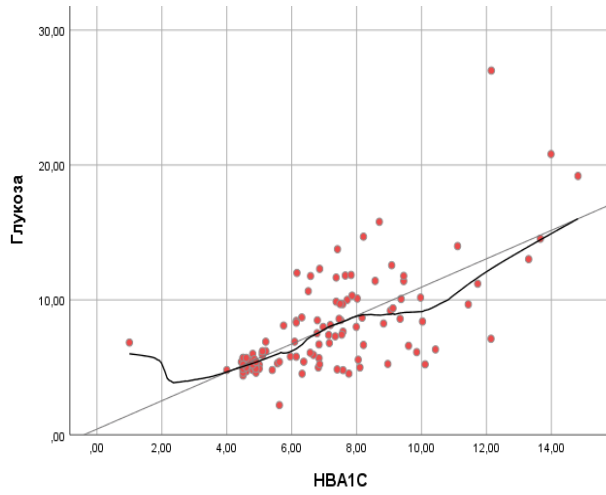
Табела 58.

		HBA1C (%)	Глукоза	Триглицериди	Холестерол	HDL	LDL
HBA1C (%)	R	1	0.680**	0.306**	-0.361)**	-0.314)**	-0.224)*
	p-level		0.000	0.001	0.000	0.001	0.017
Глукоза	R	0.680**	1	0.282**	-0.238)*	-0.304)**	-0.140)
	p-level	0.000		0.002	0.011	0.001	0.137
Триглицериди	R	0.306**	0.282**	1	-0.041)	-0.436)**	-0.063)
	p-level	0.001	0.002		0.666	0.000	0.506
Холестерол	R	-0.361)**	-0.238)*	-0.041)	1	0.507**	0.910**
	p-level	0.000	0.011	0.666		0.000	0.000
HDL	R	-0.314)**	-0.304)**	-0.436)**	0.507**	1	0.360**
	p-level	0.001	0.001	0.000	0.000		0.000
LDL	R	-0.224)*	-0.140)	-0.063)	0.910**	0.360**	1
	p-level	0.017	0.137	0.506	0.000	0.000	
	N	114	114	114	114	114	114
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							

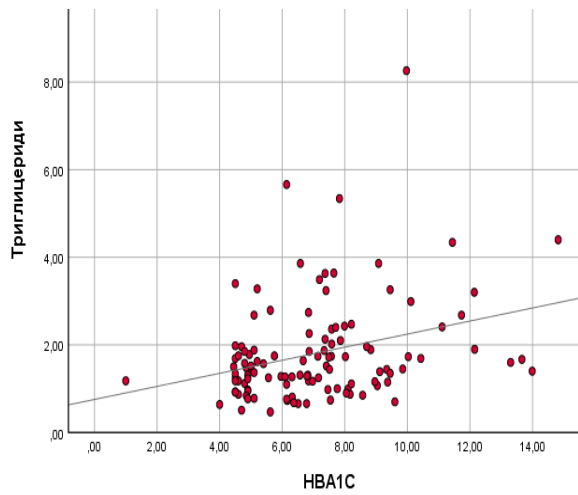
Слика 43.



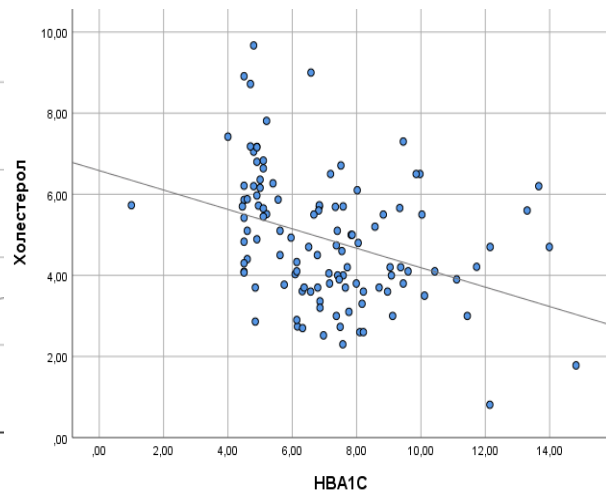
Слика 44.



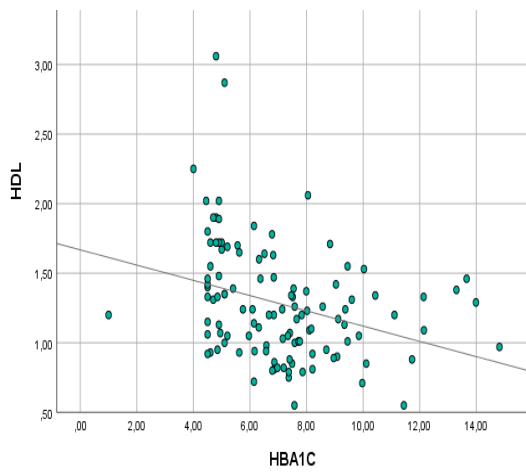
Слика 45.



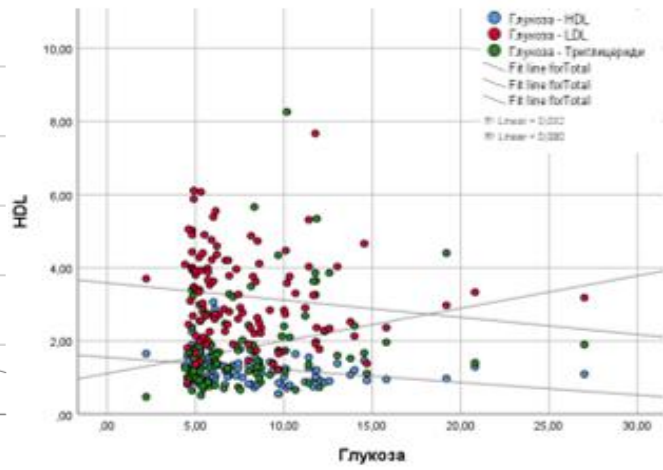
Слика 46.



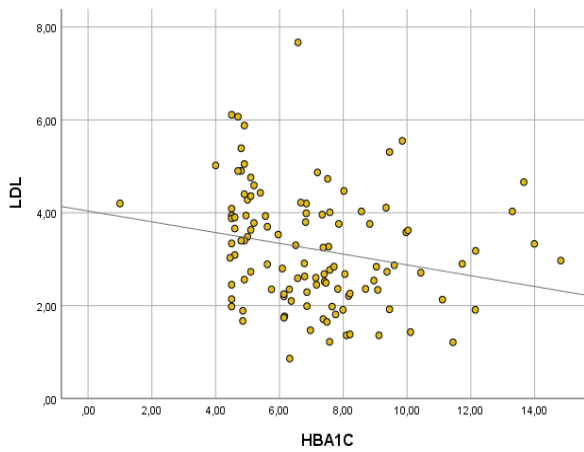
Слика 47.



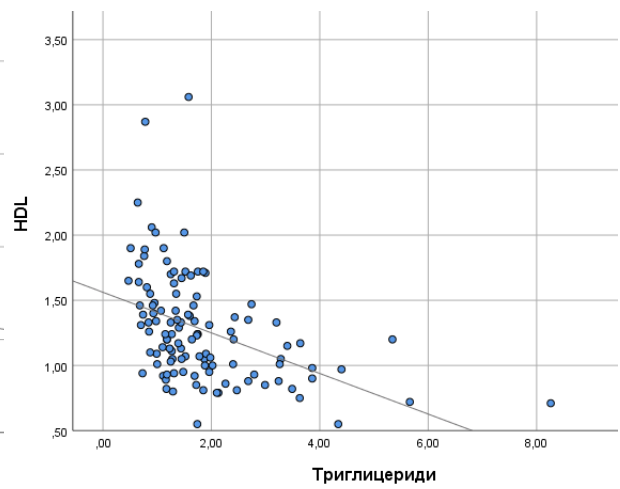
Слика 48.



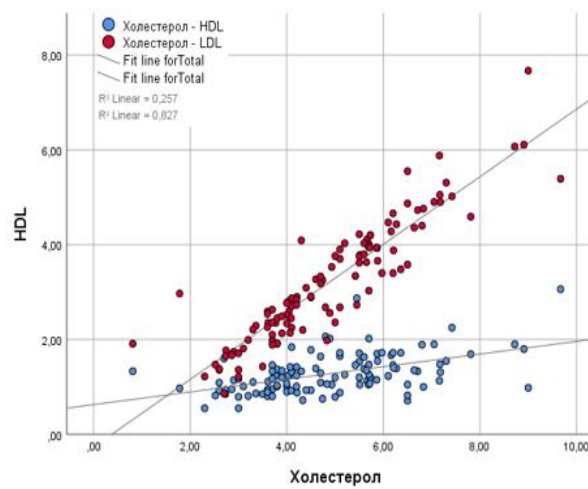
Слика 49.



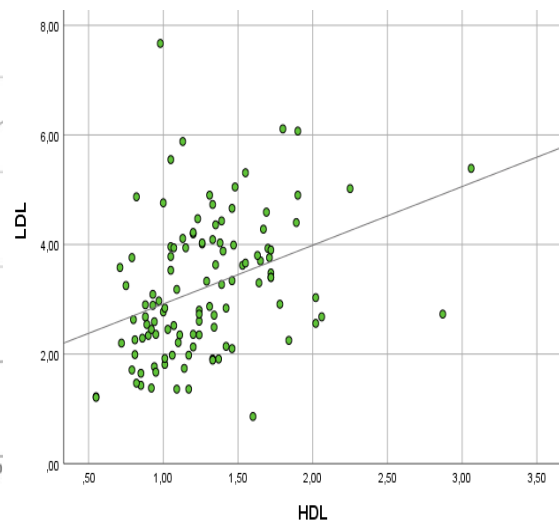
Слика 50.



Слика 51.



Слика 52.



Превенцијата и предвидувањето на резултатите кај ДМТ2 се од суштинско значење за ефективно управување со болеста и за подобрување на квалитетот на животот на пациентите. Оттука следно е направена предикција за движењата на клиничкиот наод на база на цела популација, со цел да го видиме предвидувањето според испитуваните групи.

Можеме да констатираме дека со веројатност од 95% промената на нивото на НВА1С ( $p=0.001$ ), на нивото на холестеролот ( $p=0.020$ ) и на LDL ( $p=0.050$ ) кај секој човек можат да се сметаат за ризик од заболување или знак за почетна фаза на заболување од ДМТ2 ( $X^2=11.426$ ;  $X^2=5.377$  и  $X^2=3.761$ , соодветно) (табела 59).

**Табела 59.**

<b>Likelihood Ratio Tests</b>				
Effect	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood of Reduced Model	Chi-Square ( $X^2$ )	df	p-level
<b>Intercept</b>	40.184	8,598	1	0.003
<b>Пол</b>	31.640	0.054	1	0.816
<b>Возраст</b>	33.995	2.409	1	0.121
<b>НВА1С</b>	43.012	11.426	1	0.001
<b>Глукоза</b>	34.773	3.187	1	0.074
<b>Триглицериди</b>	31.710	0.124	1	0.725
<b>Холестерол</b>	36.963	5.377	1	0.020
<b>HDL</b>	31.587	0.000	1	0.986
<b>LDL</b>	35.347	3.761	1	0.050

The chi-square statistic is the difference in -2 log-likelihoods between the final model and a reduced model. The reduced model is formed by omitting an effect from the final model. The null hypothesis is that all parameters of that effect are 0.

Од испитувањето на сигнификантноста на моделот заклучуваме дека истиот е добар ( $p=0.000$ ), со силна позитивна поврзаност на варијаблите за предвидување со болеста ( $X^2=105.191$ ) (табела 60).

**Табела 60.**

<b>Model Fitting Information</b>				
Model	Model Fitting Criteria	Likelihood Ratio Tests		
	-2 Log Likelihood	Chi-Square ( $X^2$ )	Df	p-level
Intercept Only	136.777			
Final	31.586	105.191	8	0.000

Следно е направена предикција за нагорно движење на глукозата, а од резултатите во табела 61, заклучуваме дека на ниво на општа популација (без разлика дали кај лицето е дијагностициран ДМТ2) само нагорното движење на НВА1С, со сигурност од 95%, може да се смета како предиктор на влошување на глукозниот статус кај лицето и да сугерира на висока претпазливост и следење, иако лицето не боледува од ДМТ2 ( $p=0.000$ ;  $t=7.309$  и  $B=0.966$ ).

**Табела 61.**

Coefficients <sup>a</sup>					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p-level
	B	Std. Error	Beta		
<b>(Constant)</b>	.440	2.156		0.204	0.839
<b>Пол</b>	1.051	0.567	0.145	1,855	0.066
<b>Возраст</b>	-0.004	0.022	-0.017	-0.201	0.841
<b>НВА1С</b>	0.966	0.132	0.640	7.309	0.000
<b>Триглицериди</b>	0.119	0.278	0.038	0.429	0.669
<b>Холестерол</b>	-0.025	0.506	-0.011	-0.050	0.960
<b>HDL</b>	-1.171	0.883	-0.134	-1.326	0.188
<b>LDL</b>	0.195	0.565	0.067	0.346	0.730

a. Dependent Variable: Глукоза

Анализата на варијансата (ANOVA) беше спроведена за да се тестира колку регресивниот модел одговара со избраните варијабли. ANOVA тестот за влијанијата на предикторите (табела 62) покажува ниво на значајност од 0.000, што значи дека моделот за предвидување на глукозниот статус е доволно добар и дека постои можност истиот да се анализира со испитуваните варијабли. И од релативно високата вредност на F коефициент од 14.230 укажува дека во анализата се вклучени доволно клинички и демографски параметри.

**Табела 62.**

ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-level
1	Regression	718.408	7	102.630	14.230	0.000 <sup>b</sup>
	Residual	742.870	103	7.212		
	Total	1461.277	110			

a. Dependent Variable: Глукоза

b. Predictors: (Constant), LDL, Пол, Триглицериди, НВА1С, Возраст, HDL, Холестерол

Тестот Model Summary (табела 63) покажува дека полот и возраста на лицето, како и варијациите на LDL, триглицериди, HBA1C, HDL и холестеролот како фактори придонесуваат за промена на нивото на глукозата кај секој човек со 45.7%, што се забележува од прилагодениот коефициент R Square од 0.457. R Square коефициентот од 0.492 покажува една варијабла е во многу силна корелација со глукозата, а тоа е HBA1C, кој учествува во вкупниот пораст со 49.2%, додека според R коефициентот од 0.701 заклучуваме дека постои силно влијание помеѓу сите анализирани варијабли од 70.1%.

**Табела 63.**

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.701 <sup>a</sup>	0.492	0.457	2.68558

a. Predictors: (Constant), LDL, Пол, Триглицериди, HBA1C, Возраст, HDL, Холестерол

### VI.1.2 Резултати за испитувана група - ИГ

При анализата на ИГ, односно во групата на болни лица од ДМТ2 можеме да констатираме дека полот не е поврзан со ниту еден од испитуваните клинички параметри (сите  $p > 0.05$ ), додека во однос на возраста, можеме констатираме дека нивоата на триглицеридите ( $p = 0.002$ ), холестеролот ( $p = 0.006$ ) и LDL ( $p = 0.005$ ) значајно се намалуваат со зголемување на возраста на пациентите. Со секоја наредна година нивото на триглицеридите опаѓа за 0.347 мерни единици ( $r = -0.347$ ), холестеролот за 0.312 единици ( $r = -0.312$ ) и LDL за 0.317 единици ( $r = -0.317$ ). Резултатите се веродостојни на ниво од 99% (табела 64).

**Табела 64.**

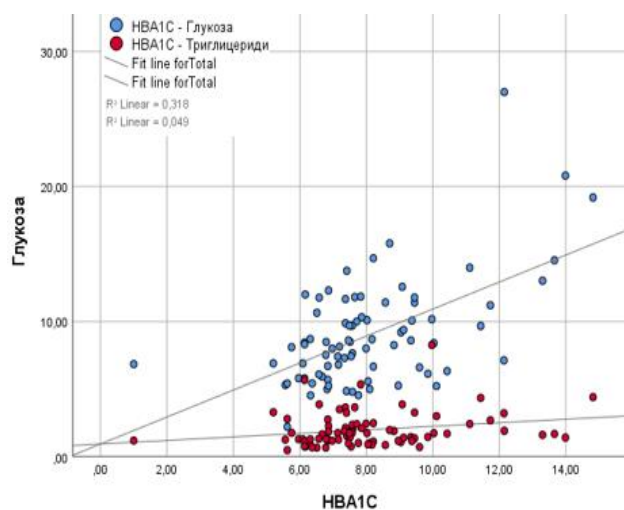
		HBA1C	Глукоза	Триглицериди	Холестерол	HDL	LDL
<b>Пол</b>	R	0.013	0.123	-0.049)	0.108	0.148	0.004
	p-level	0.909	0.278	0.663	0.339	0.190	0.975
<b>Возраст</b>	R	-0.043)	-0.062)	-0.347)**	-0.312)**	0.137	-0.317)**
	p-level	0.710	0.590	0.002	0.006	0.236	0.005
N		80	80	80	80	80	80
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)							

Движењето на HBA1C кај пациентите со ДМТ2 предизвикува значајно поместување на вредностите на глюкозата ( $p=0.000$ ) и на триглицеридите ( $p=0.049$ ). Со зголемување на HBA1C за 1 мерна единица, се зголемуваат и глюкозата ( $r=0.564$ ) и триглицеридите ( $r=0.221$ ) за 0.564 и 0.221 единици, соодветно. Порастот на глицеридите повлекува намалување на HDL холестеролот ( $r= -0.468$ ), и кога се покачува првиот параметар за 1 единица, вториот се намалува но за 0,468 единици. Сигнификантни се варијациите на холестеролот врз варирањата на HDL ( $p=0.016$ ) и LDL ( $p=0.000$ ), и покачувањето на вкупниот холестерол за 1 единица секогаш е пропратено со покачување на HDL за 0.269 единици ( $r=0.269$ ) и LDL за дури 0.911 единици ( $r=0.911$ ). И лошиот и добриот холестерол се меѓузависни, па покачувањето на едниот параметар за 1 единица повлекува покачување на 0.236 единици на другиот параметар ( $r=0.236$ ) (табела 65).

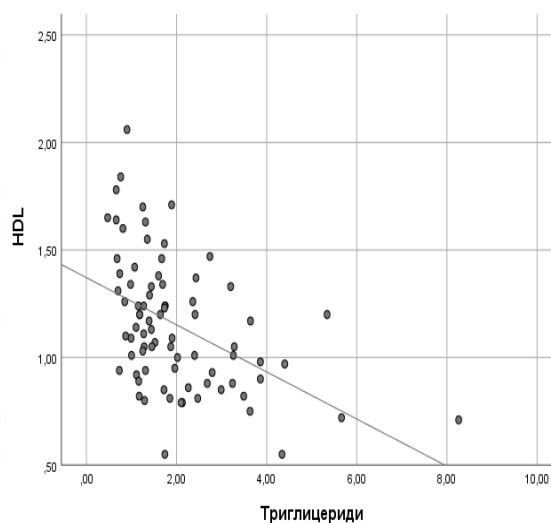
**Табела 65.**

		HBA1C	Глукоза	Триглицерид и	Холестерол	HDL	LDL
<b>HBA1C</b>	R	1	0.564**	0.221*	-0.099)	-0.043)	0.001
	p-level		0.000	0.049	0.382	0.707	0.990
<b>Глукоза</b>	R	0.564**	1	0.213	-0.031)	-0.190)	0.040
	p-level	0.000		0.058	0.786	0.092	0.724
<b>Триглицериди</b>	R	0.221*	0.213	1	0.128	-0.468)**	0.045
	p-level	0.049	0.058		0.257	0.000	0.689
<b>Холестерол</b>	R	-0.099)	-0.031)	0.128	1	0.269*	0.911**
	p-level	.0382	0.786	0.257		0.016	0.000
<b>HDL</b>	R	-0.043)	-0.190)	-0.468)**	0.269*	1	0.236*
	p-level	0.707	0.092	0.000	0.016		0.035
<b>LDL</b>	R	0.001	0.040	0.045	0.911**	0.236*	1
	p-level	0.990	0.724	0.689	0.000	0.035	
<b>N</b>		80	80	80	80	80	80
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)							

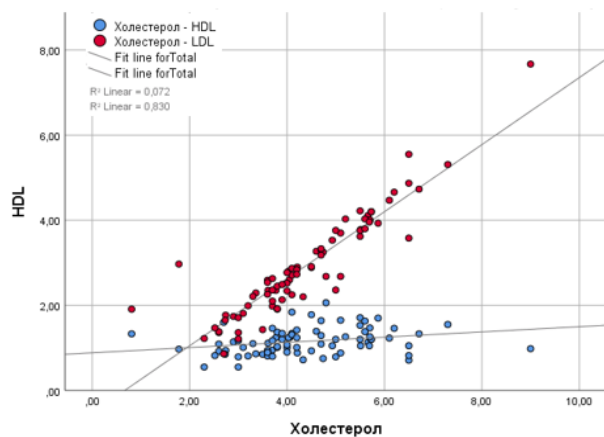
Слика 53.



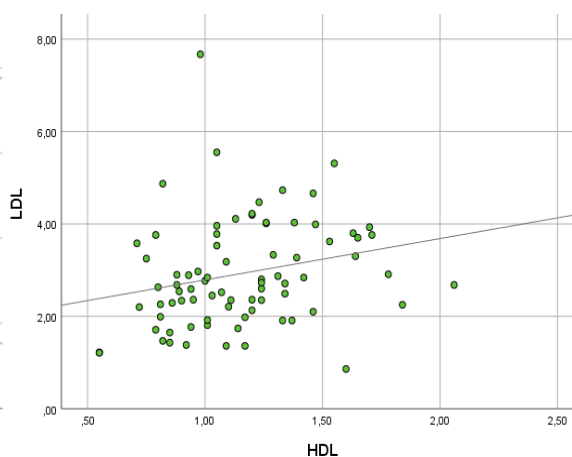
Слика 54.



Слика 55.



Слика 56.



Како варијабли преку кои може да се предиктира порастот на нивото глукозата кај болни од ДМТ2 може да се смета само НВА1С, односно покачувањето на неговото ниво предиктира неизбежно покажување на глукозата во крвта кај болните и пробладочување на проблемите кај болните ( $p=0.000$ ;  $t=5.192$  и  $B=0.934$ ) (табела 66).



Табела 66.

Coefficients <sup>a</sup>					
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p-level
	B	Std. Error	Beta		
<b>(Constant)</b>	2.119	3.987		0.532	0.597
<b>Пол</b>	1.463	0.791	0.190	1.849	0.069
<b>Возраст</b>	-0.013)	0.042	-0.033)	-0.302)	0.764
<b>HBA1C</b>	0.934	0.180	0.539	5.192	0.000
<b>Триглицериди</b>	0.053	0.371	0.018	0.143	0.887
<b>Холестерол</b>	-0.457)	0.768	-0.159)	-0.595)	0.554
<b>HDL</b>	-2.151)	1.488	-0.170)	-1.445)	0.153
<b>LDL</b>	0.776	0.842	0.234	0.921	0.360

a. Dependent Variable: Глукоза

ANOVA тестот за влијанијата на предикторите (табела 67) покажува ниво на значајност од 0.000, што значи дека моделот за предвидување на глюкозниот статус кај болните од ДМТ2 е доволно добар и дека постои можност истиот да се анализира преку испитуваните варијабли. И релативно задоволителната вредност на F коефициент од 6.160 сугерира дека во анализата се вклучени доволно клинички и демографски параметри за предвидување на јаглехидратниот статус кај пациентите со ДМТ2.

Табела 67.

ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	p-level
1	Regression	441.004	7	63.001	6.160	0.000 <sup>b</sup>
	Residual	705.649	69	10.227		
	Total	1146.653	76			

a. Dependent Variable: Глукоза

b. Predictors: (Constant), LDL, HBA1C, Пол, Триглицериди, Возраст, HDL, Холестерол

Тестот Model Summary (табела 68) покажува дека полот и возраста на лицето, како и варијациите на LDL, триглицериди, HBA1C, HDL и холестеролот како фактори придонесуваат со 32.2% за покачување на глюкозата кај болните со ДМТ2, што се забележува од прилагодениот коефициент R Square од 0.322. R Square коефициентот од

0.385 покажува една варијабла е во многу силна корелација со глюкозата, а тоа е HBA1C која во покачувањето на глюкозата учествува со 38.5%, додека според R коефициентот од 0.620 заклучуваме дека постои силно влијание помеѓу сите анализирани варијабли од 62%. Резултати се слични со резултатите за целата популација, со помали вредности за коефициентите за оваа група во однос на сите лица.

**Табела 68.**

Model Summary				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.620 <sup>a</sup>	0.385	0.322	3.19794
a. Predictors: (Constant), LDL, HBA1C, Пол, Триглицериди, Возраст, HDL, Холестерол				

### VI.1.3 Резултати за контролна група - КГ

Бидејќи примерокот вклучува група на здрави лица, истиот овозможи и дополнителна анализа која се однесува само за здрава популација, односно лица кои не боледуваат од ДМТ2.

Од резултатите во табела 69, забележуваме дека полот на здравите луѓе значајно корелира со триглицеридите ( $p=0.041$ ), вкупниот холестерол ( $p=0.050$ ) и добриот холестерол ( $p=0.000$ ), и заклучуваме дека мажите имаат тенденција кон значајно покачување на триглицеридите ( $r= -0.352$ ), додека жените се посклони кон повисоки нивоа на вкупен холестерол ( $r=0.337$ ) и HDL ( $r=0.660$ ). Резултатот за HDL е сигурен на ниво од 99%, а останатите два на ниво од 95%.

**Табела 69.**

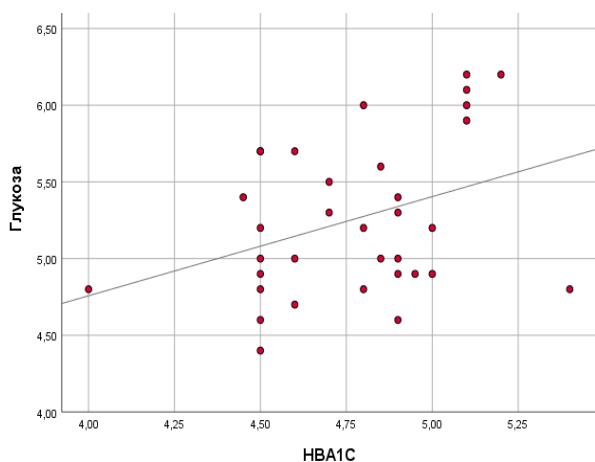
		HBA1C	Глукоза	Триглицерид и	Холестерол	HDL	LDL
Пол	r	0.068	-0.071)	-0.352)*	0.337*	0.660**	0.220
	p-level	0.703	0.691	0.041	0.050	0.000	0.212
Возраст	r	0.004	0.122	-0.062)	0.056	0.136	-0.030)
	p-level	0.981	0.493	0.727	0.754	0.443	0.864
N		34	34	34	34	34	34
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)							

Од резултатите презентирани во табела 70 можеме заклучиме дека постои сигнификантна поврзаност помеѓу HBA1C и глюкозата и кај здравите луѓе ( $p=0.035$ ) а не само кај заболените од ДМТ2. Резултатот сугерира дека кога од било кои причини кај индивидуата доаѓа до покачување на нивото на HBA1C за 1 единица, со веројатност од 95% се покачува и нивото на глюкозата за 0.363 единици. Позитивна, односно право-пропорционална корелација откритме и помеѓу нивото на вкупен холестерол кај здравите лица со нивоата на добриот ( $p=0.003$ ) и на лошиот холестерол ( $p=0.000$ ). Инкризирањето на холестеролот за 1 единица, со сигурност од 99%, е проследено со инкризија на нивото на HDL за 0.499 единици и на LDL за дури 0.886 единици. И флукуациите на триглицеридите се во тесна значајна, но негативна врска со движењето на добриот холестерол ( $p=0.037$ ), па затоа нивното зголемување за 1 единица предизвикува пад на HDL за 0.360 мерни единици. Овој исход е веројатен 95%.

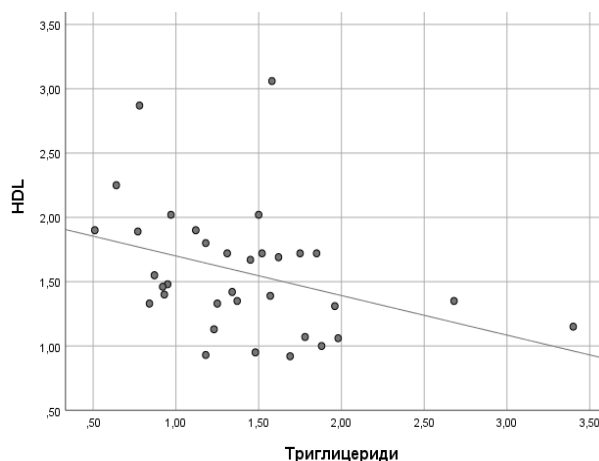
**Табела 70.**

		<b>HBA1C</b>	<b>Глукоза</b>	<b>Триглицериди</b>	<b>Холестерол</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>
<b>HBA1C</b>	R	1	0.363*	0.122	0.108	0.000	0.072
	p-level		0.035	0.491	0.541	0.998	0.684
<b>Глукоза</b>	R	0.363*	1	0.042	0.230	0.297	-0.040)
	p-level	0.035		0.814	0.190	0.088	0.822
<b>Триглицериди</b>	R	0.122	0.042	1	-0.104)	-0.360)*	-0.107)
	p-level	0.491	0.814		0.557	0.037	0.546
<b>Холестерол</b>	R	0.108	0.230	-0.104)	1	0.499**	0.886**
	p-level	0.541	0.190	0.557		0.003	0.000
<b>HDL</b>	R	0.000	0.297	-0.360)*	0.499**	1	0.248
	p-level	0.998	0.088	0.037	0.003		0.157
<b>LDL</b>	R	0.072	-0.040)	-0.107)	0.886**	0.248	1
	p-level	0.684	0.822	0.546	0.000	0.157	
<b>N</b>		34	34	34	34	34	34
r - Pearson coefficient							
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed)							
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed)							

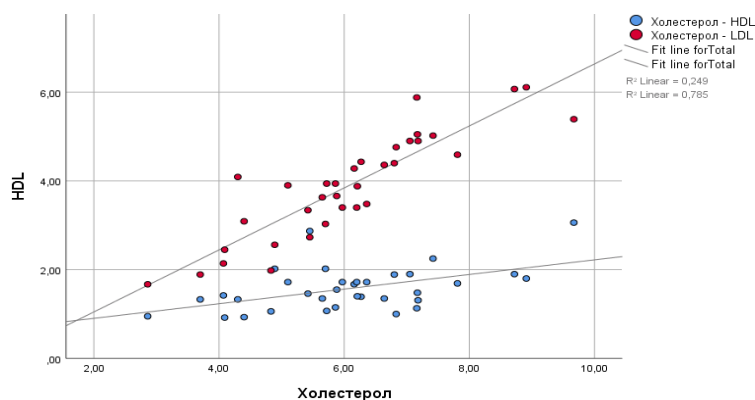
Слика 57.



Слика 58.



Слика 59.



Следно е изведена предикција за движење на глюкозата кај здравите испитаници, бидејќи предикцијата за движење на глюкозата кај здрави лица е важна од неколку клучни причини, особено во контекст на разбирање на физиолошките механизми и управување со здравјето.

Полот ( $p=0.018$ ), HBA1C ( $p=0.014$ ), холестеролот ( $p=0.012$ ) и LDL ( $p=0.010$ ) може да се сметаат за силни предиктори за покачување на глюкозата кај здрави лица. Имено, кај жените ( $t= -2.514$ ;  $B= -0.469$ ), кај индивидуи кај кои HBA1C нагорно варира ( $t=2.620$ ;  $B=0.636$ ), кај оние кај кои се покачува холестеролот ( $t=2.693$ ;  $B=0.351$ ) и кај кои се опаѓа нивото на LDL ( $t= -2.779$ ;  $B= -0.411$ ) може да се очекува сигурно покачување на глюкозата во крвта (табела 71).

**Табела 71.**

Coefficients <sup>a</sup>						
Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p-level
		B	Std. Error	Beta		
1	<b>(Constant)</b>	1.764	1.193		1,479	0.151
	<b>Пол</b>	-0.469)	0.186	-0.472)	-2.514)	0.018
	<b>Возраст</b>	0.004	0.005	0.108	0.773	0.447
	<b>НВА1С</b>	0.636	0.243	0.357	2.620	0.014
	<b>Триглицериди</b>	-0.044)	0.130	-0.050)	-0.335)	0.740
	<b>Холестерол</b>	0.351	0.130	1.047	2.693	0.012
	<b>HDL</b>	0.298	0.235	0.293	1.266	0.217
	<b>LDL</b>	-0.411)	0.148	-0.964)	-2.779)	0.010

a. Dependent Variable: Глукоза

Вака конструираниот предиктивен модел за покачувањето на глукозата кај здрви луѓе е добар ( $p=0.003$ ) и доволно силен за да се сметаат варијаблите вклучени во предвидувањето како доволни ( $F=4.378$ ) (табела 72).

**Табела 72.**

ANOVA <sup>a</sup>						
Model		Sum of Squares	Df	Mean Square	F	p-level.
1	Regression	4.514	7	0.645	4.378	0.003 <sup>b</sup>
	Residual	3.830	26	0.147		
	Total	8.344	33			

a. Dependent Variable: Глукоза

b. Predictors: (Constant), LDL, Возраст, НВА1С, Триглицериди, HDL, Пол, Холестерол

Тестот Model Summary (табела 73) покажува дека полот и возраста на лицето, како и варијациите на LDL, триглицериди, НВА1С, HDL и холестеролот како фактори придонесуваат за покачување на глукозата не само кај болните со ДМТ2, туку и кај здравите лица со 41.7%, што се забележува од прилагодениот коефициент R Square од 0.417. R Square коефициентот од 0.541, покажува една варијабла е во многу силна корелација со глукозата, а тоа е НВА1С и влијае со 54.1% од вкупното покачувањето на глукозата, додека според R коефициентот од 0.736 заклучуваме дека постои силно влијание помеѓу сите анализирани варијабли кај здравите луѓе од дури 73.6%.

**Табела 73.**

<b>Model Summary</b>				
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	0.736 <sup>a</sup>	0.541	0.417	0.38379
a. Predictors: (Constant), LDL, Возраст, HBA1C, Триглицериди, HDL, Пол, Холестерол				

## VII ДИСКУСИЈА

Во истражувачкиот дел од трудот беа анализирани статистички податоци од биолошки материјал на пациенти со Diabetes Mellitus тип 2 (ДМТ2) и на здрави лица, за постигнување на поставените цели. Истражувањето беше извршено во ЈЗУ Општа болница – Охрид, во Центарот за дијабетес. Примерокот од 114 испитаници беше поделен во две групи и тоа: контролна група, составена од 34 условно здрави лица (КГ) и испитувана група, составена од 80 пациенти (ИГ), со дијагностициран и соодветно регулиран ДМТ2, со доза на персонализирана терапија согласно индивидуалните карактеристики на пациентот (генетски, биолошки, клинички карактеристики).

Структурата на двете групи според пол и според возраст е хомогена, но во целина, истражувачкиот промерок е хетероген.

Имено, половата структура на ИГ е со еднаква застапеност на пациентите од машки и од женски пол, додека во КГ, според застапеноста минимално преовладуваат мажите кои претставуваат 52,9% од групата, а жените 47,1%, поради што двете групи се хомогени во однос на полот ( $p=0.77$ ). И во однос на возраста на испитаниците, и КГ ( $p=0.21$ ) и ИГ се хомогени ( $p=0.06$ ), односно во првата група просечната возраст на мажите е 62.8 години ( $\pm 11.1$  години), а на жените е 67.2 години ( $\pm 8.8$  години). Машката популација од втората група има просечна возраст од 47.0 години ( $\pm 12.9$  години), а женската од 52.7 години ( $\pm 13.1$  години). Ваквата хомогеност во самите групи ја контролира варијабилноста, ја зголемува валидноста, обезбедува соодветна статистичка анализа, ги минимизира систематските грешки и ја зголемува прецизноста на нашите резултати. Хомогеноста помага да се контролира варијабилноста на резултатите меѓу болните од ДМТ2, што го олеснува идентификувањето на вистинскиот ефект на независните променливи поврзани со болеста. Резултатот се помали варијации на наодите поради надворешни фактори, што овозможува појасна идентификација на ефектот од третманот на болеста што се проучува (Shadish, Cook & Campbell, n.d.). Обезбедување хомогеност во групите помага да се намали веројатноста за систематски грешки кои можат да произлезат од разликите во карактеристиките на учесниците, поради што резултатите попрецизно го одразуваат влијанието на независните променливи, а не на надворешни фактори (Salkind, N.J., 2017). На овој начин се зголемува внатрешната валидност на резултатите, со намалување на „бучавата“ што може да ја прикрие врската помеѓу независните и зависните променливи. Оттука, и валидноста на ова истражување се зголемува бидејќи

набљудуваните ефекти може посигурно да се припишат на експерименталната манипулација, место на разликите меѓу учесниците. Многу статистички тестови претпоставуваат хомогеност на варијансата или други својства. Нашите групи обезбедија исполнување на овие претпоставки, што според (Field, A., 2013), ја зголемува веродостојноста на статистичката анализа и на наодите. Согласно препораките на (McDonald, J.H., 2014), постигнавме и поголема прецизност во мерењето на ефектите на ДМТ2, бидејќи разликите поради индивидуалната варијабилност беа минимизирани.

Сосема спротивно, во однос на целиот истражувачки примерок составен од 114-те испитаници, постигната е хетерогеност, што ја одразува задоволителната различност на целата популација, што пак, помага во пошироко генерализирање на наодите (Rothwell, N., 2005), во нашиот случај на поголема популација болни од ДМТ2, а не само на 80-те вклучени во ова истражување. (McCall, M.A., Simmons, P. R., 2007) тврдат дека разновидниот примерок, како што е случај во ова истражување, помага во идентификувањето шаблони и разлики меѓу различните подгрупи (во нашиот случај пациенти со ДМТ2 и здрави луѓе), што доведува до поцврсти и понијансирани заклучоци во поврзаност со прашањата на истражувањето. Компаративно испитувајќи две сосем различни групи во однос на болеста - болни и здрави лица, успеавме да ја избегнеме пристрасноста во истражувањето која, според (Ioannidis, J. P. A., 2005), е исто така клучна, заради избегнување на сличноста во измерените резултати, односно обезбедувањето статистички разлики во клиничките параметри меѓу двете групи, постигнато во ова истражување. Ова ја подобрува целокупната точност и релевантност на студијата (Kirk, R. E., 2013). Разликата во возраста помеѓу пациентите со регулиран ДМТ2 и здравите лица е доволно голема за да се смета за статистички значајна ( $p < 0.0001$ ), што може да сугерира дека ДМТ2 почесто се јавува или дека се постигнува контрола над болеста кај постари лица.

Во ИГ просечното ниво на НВА1С е 8.18% ( $\pm 2.1\%$ ), а во КГ е 4.77% ( $\pm 0.3\%$ ). Значи, пациентите со ДМТ2 имаат значително повисоки вредности на НВА1С во споредба со здравите лица ( $p < 0.0001$ ), што индицира лоша контрола на нивното ниво на гликоза, што е очекувано во контекст на оваа болест. Анализирани согласно полот на учесниците во истражувањето, откривме дека мажите од ИГ имаат значително повисоко просечно ниво на НВА1С од 8.05% ( $\pm 2.1\%$ ) од нивото кај мажите од КГ од 4.75% ( $\pm 0.2\%$ ) ( $p < 0.0001$ ), што значи дека, во споредба со здравите мажи, мажите со ДМТ2 имаат значително поголема неусогласеност во контролата на нивото на гликоза.



И жените од ИГ имаат просечно ниво на HBA1C од 8.25% ( $\pm 2.1\%$ ), во споредба со 4.79% ( $\pm 0.3\%$ ) кај жените од КГ ( $p < 0.0001$ ), што сугерира дека и жените со ДМТ2, исто така, имаат значително повисоки нивоа во споредба со здравите жени. Значи, жените со ДМТ2 имаат тенденција кон највиоки нивоа на HBA1C, што е потврдено и од (Fernando F. Mendez, Carol A. Wilmot, et al., 2021), кои нагласуваат дека жените генерално имаат повисоки нивоа на HBA1C во споредба со мажите. Високото ниво на HBA1C укажува на недостаточна контрола на нивото на гликоза кај ИГ, потреба од подобрување на персонализираната терапија и потенцијална потреба за ревизија на стратегиите за управување со дијабетесот. Иако резултатите кај дијабетитните жени се полоши во однос на мажите, сепак разликата е минимална, и резултатите покажуваат одредена униформност во наодите во целата група, но со малку повисоко ниво на HBA1C кај жените (72.5%) во споредба со мажите (62.5%), што значи дека жените со ДМТ2 имаат поголеми проблеми со контролата на нивото на гликоза во споредба со мажите, потврдено и од (Michael S. и сорб., 2020) кои истракнуваат дека жените имаат тенденција да имаат послаба гликемска контрола во споредба со мажите и сугерираат импликации за персонализиран пристап за третман. До истите заклучоци дошле и (Yaw, A., 2020) и соработниците кои истражувале како контролата на гликемијата варира според полот кај пациентите со ДМТ2, наоѓајќи значајни разлики во нивоата на HBA1C помеѓу мажите и жените, со нагласување на потребата од стратегии за управување кои се специфични за полот. Разликата меѓу мажите и жените може да биде резултат на различни фактори, вклучувајќи генетски, хормонски или социо-културни разлики. Сепак разликата помеѓу половите, не го менува основниот заклучок дека ДМТ2 е предизвик за контрола на гликозата кај сите пациенти. Според степенот на униформност можеме да заклучиме дека проблемите со контролата на гликозата претставуваат општ проблем кај сите пациенти со ДМТ2, без разлика на нивниот пол, наод конзистентен со наодот на Tilchan (2020), што сугерира дека ефикасноста на терапијата и стратегиите за управување со дијабетесот треба да бидат подобро целена, а не само фокусирани на специфичен пол. Високиот процент на пациенти со HBA1C над 7% од 67.5% (кај 72.5% од жените и 62.5% од мажите) дополнително ја акцентира потребата за подобрување на управувањето со дијабетесот.

Слични се наодите и во однос на гликемскиот статус на испитаниците. Имено, кај машките пациенти со ДМТ2, просечната вредност на гликемија изнесуваше 8.53 mmol/L ( $\pm 3.4$  mmol/L) со значајни разлики во однос на здравите мажи ( $5.29 \pm 0.5$  mmol/L). И женските пациентки имаа повисока просечна гликемија од здравите жени

( $9.54 \pm 4.3$  mmol/L и  $5.22 \pm 0.5$  mmol/L, соодветно). Кај 76.25% испитаници од ИГ беше измерено покачено ниво гликемија, а само кај 5.9% од КГ. Потребата за акција е јасно потврдена со статистичка значајност на разликите во гликемискиот статус меѓу групите ( $p < 0.0001$ ), што укажува на тоа дека разликите не се случајни, дека многу пациенти со ДМТ2 не ја постигнуваат целта за контрола на гликозата, што пак може да доведе до продлабочување на здравствените проблеми во на долг рок. Овие резултати повторно нагласуваат дека подобрувањето на управувањето со дијабетесот е критично важно. Но, со оглед дека резултатите кај жените се позагрижувачки, можеме да заклучиме дека истите покажуваат склоност кон послаба гликемична контрола, бидејќи беа регистрирани многу високи нивоа на глукоза (дури и до 27 mmol/L) што е докажано и од (Mary, K., 2018) и соработниците. Оттука, овој наод сугерира дека постои потенцијална потреба за различни пристапи во зависност од полот на пациентите. (James, H., 2020) и колегите исто така ги истражувале разликите во гликемиската контрола меѓу машките и женските пациенти со ДМТ2, и откриле полови разлики во гликемиската контрола кај пациентите, односно дека жените имаат тенденција кон повисоки просечни нивоа на глукоза во крвта во споредба со мажите, потврдено и од (Laura, J., Moore, 2019) со соработниците и (Ethan, H., 2021) со соработниците (2021).

Покачено серумско ниво на глукоза во крв беше регистрирано кај 75% машки пациенти и 77.5% женски пациентки од ИГ. Само еден здрав маж и една здрава жена имаат покачено ниво, што е исклучително ниско во споредба со пациентите со ДМТ2. Наодите покажуваат значителни разлики во нивоата помеѓу пациентите со ДМТ2 и здравите лица, што е очекувано, бидејќи пациентите со ДМТ2 обично имаат проблеми со регулирање на нивото на глукоза во крвта. Генерално, постои тенденција кај жените да имаат послаба гликемична контрола, со нагорна варијација, односно наоди над дозволените референтни вредности, што е сосема спротивно од наодите на Naeem (2015), кој тврди дека е тоа случај кај мажите. Резултатите покажуваат дека ДМТ2 влијае врз јаглехидратниот и протеинскиот метаболизам, што веројатно се должи на инсулинската резистентност или дефициентност, што ги потврдува и сознанијата на Tilchan (2020).

Наодите Tilchan (2020) во врска со липидниот статус на болните од ДМТ2 се потврдени во ова истражување, односно резултатите од покажуваат дека дијабетесот е пропратен со високи нивоа на триглицеридите и пониски вредности на HDL.

Имено, нашите резултати од аспект на липидниот статус на испитуваните групи, покажуваат дека пациентите со регулиран ДМТ2 имаат значително повисоки нивоа на триглицериди во споредба со здравите испитаници, со просечни вредности од 1.99 mmol/L ( $\pm 1.3$  mmol/L) во ИГ и 1.41 mmol/L ( $\pm 0.6$  mmol/L) во КГ. Оваа разлика е статистички значајна ( $p=0.038$ ), што укажува на поголеми нивоа кај пациентите со ДМТ2 и го нагласува ризикот од метаболички нарушувања што може да ги предизвика ДМТ2. Овој резултат е конзистентен со наодот на (Elizabeth, A, 2019) и соработниците, кои во компаративна студија како нашата, известуваат за покачени нивоа на триглицериди кај пациенти со ДМТ2 во однос на контролните вредности на здрави лица, нагласувајќи ги значајните разлики меѓу половите, особено повисоките триглицериди кај женските пациенти со ДМТ2. За машките испитаници, не се пронајдени значајни разлики во нивото на триглицериди помеѓу ИГ и КГ ( $p=0.69$ ), додека, кај жените значајни разлики се потврдени ( $p=0.004$ ). Ова сугерира дека жените со ДМТ2 имаат поголеми проблеми со покачени триглицериди во споредба со здравите жени. 33.75% од ИГ имаат серумски триглицериди повисоки од 2 mmol/L, а само 5.7% од здравите испитаници имаат слични вредности. Разликите според полот се значајни, односно 37.5% од машките пациенти со ДМТ2 имаат покачени триглицериди во споредба со 11.1% од здравите машки испитаници ( $p=0.041$ ), додека 30% од женските пациенти со ДМТ2 имаат покачени триглицериди, додека во КГ не се регистрирани жени со покачени триглицериди ( $p=0.0135$ ). Пациентите со ДМТ2 покажуваат значително повисоки нивоа на триглицериди во споредба со здравите лица, а разликите според полот се особено изразени кај жените, докажано и од (Jenifer, L, 2020) и колегите и (Patricia, 2012) си колегите, откривајќи дека жените со ДМТ2 имаат тенденција да имаат повисоки нивоа на триглицериди во споредба со болните од машки пол и со здравите лица, што укажува дека ДМТ2 е поврзан со полоши липидни профили, што особено важи за жените и иницира дека тие се соочуваат со позначајни предизвици со липидниот метаболизам. Нашите наоди, како и наодите на повеќето истражувачи во оваа област, укажуваат на потребата за дополнителна внимание и потенцијални специфични интервенции за управување со липидниот статус, особено кај жените со ДМТ2. Заклучоците од овие наши наоди ја нагласуваат важноста од разбирање и решавање на половите разлики во метаболичките нарушувања за да се подобрат резултатите од третманот и грижата за пациентот кај ДМТ2.

Во однос на вкупниот холестерол, резултатите беа поразлични, односно со просечна вредност од 4.38 mmol/L ( $\pm 1.3$  mmol/L) во ИГ и 6.07 mmol/L ( $\pm 1.5$  mmol/L) во

КГ, беше утврдена статистички значајна разлика ( $p < 0.0001$ ), што значи дека здравите испитаници имаат значајно повисоки просечни вредности на холестерол од дијабетичните, наод спротивен на наодот на Tilchan (2020), кој открил дека состојбата на пациентите со ДМТ2 без исклучок е маркирана со покачено ниво на вкупен холестерол, кој предизвикува кардиоваскуларни заболувања кај пациентите. Вообичаено, литературата сугерира дека ДМТ2 се карактеризира со отпорност на инсулин, што влијае на липидниот метаболизам. Отпорноста на инсулин може да доведе до зголемено производство на холестерол и намален клиренс, што придонесува за повисоки нивоа на вкупен холестерол. Оттука, ДМТ2 најчесто се поврзува со дислипидемија, која се карактеризира со покачени триглицериди и често намалување на HDL-холестеролот. Нерамнотежата може да влијае врз нивото на вкупниот холестерол, но овие преходни сознанија не беа потврдени овде, што може да значи дека употребата на одредени лекови за управување со нивото на холестерол, како што се статините, може да направи значајна разлика меѓу пациентите со дијабетес и здравите лица. Во нашиот сличај, непридржувањето кон пропишаните лекови за дијабетес или зголемени дози на лекови за намалување на холестеролот може да резултира со пониски нивоа на холестерол кај пациенти со дијабетес.

За машката популација од ИГ просечна вредност на вкупниот холестерол изнесуваше 4.24 mmol/L ( $\pm 1.5$  mmol/L), а во КГ 5.61 mmol/L ( $\pm 1.2$  mmol/L). Кај жените од првата група беше измерен просечен холестерол од од 4.48 mmol/L ( $\pm 1.2$  mmol/L), а кај втората група од 6.59 mmol/L ( $\pm 1.6$  mmol/L), при што констатиравме дека разликите се сигнификантни кај двата пола ( $p = 0.0014$  и  $p = 0.0083$ , соодветно), наоди целосно конзистентни со наодите на (Jenifer, C, 2019) и соработниците, (Patricia, 2019) соработниците и (Marcia, E., 2018) и соработниците, кои во вкрстени студии ги испитувале нивоа на холестерол и полови разлики кај болни и здрави лица, при што нашле значајни разлики во нивото на холестерол меѓу половите и меѓу дијабетичарите и здравите популации. Покачени серумски вредности на вкупен холестерол над 5.5 mmol/L беа измерени кај 22.5% од ИГ и кај 67.65% од КГ, со статистички утврдена значајна разлика ( $p = 0.000004$ ). Вкупниот холестерол е значително покачен кај машките здрави испитаници (61.1%), споредено со машките пациенти со дијабетес (25%), како и кај женските здрави испитанички (75%), во споредба со заболените пациентки (20%), при што разликите се значајни ( $p = 0.0081$  и  $p = 0.0001$ , соодветно). До вакви резултати дошле и (Robert, A., 2019) и колегите и (Andrew, K, 2018) и колегите, кои (исто како и

во ова истражување) прават детална споредба на вкупните нивоа на холестерол меѓу пациентите и здравите лица, забележувајќи значајни разлики по пол.

Кај здравите лица нивото на HDL беше повисоко ( $p < 0.0001$ ) од ИГ (констатирано и од Tilchan (2020) и истото се движеше од 1.15 mmol/L ( $\pm 0.3$  mmol/L) во ИГ наспроти 1.57 mmol/L ( $\pm 0.5$  mmol/L) во КГ. HDL е еден од видовите липопротеини во крвта, кој има важна улога во метаболизмот на мастите и на холестеролот. Често се нарекува „добар“ холестерол, бидејќи помага во преносот на холестеролот од крвотокот до црниот дроб, каде што се разградува и се отстранува од телото. Високото ниво на HDL може да помогне во намалувањето на ризикот од кардиоваскуларни заболувања и од мозочен удар. Понатаму, машките заболени лица имаа просечни вредности на HDL од 1.11 mmol/L ( $\pm 0.3$  mmol/L), а здравите мажи 1.27 mmol/L ( $\pm 0.3$  mmol/L), а пациентките од 1.19 mmol/L ( $\pm 0.3$  mmol/L) и здравите жени од 1.92 mmol/L ( $\pm 0.5$  mmol/L). Анализата на резултатите за HDL покажаа дека според полот, разликите во нивоата на HDL беа евидентни и беше потврдена нивната значајност ( $p = 0.039$  за мажите и  $p = 0.000001$  за жените). Разликата во дистрибуцијата на пациенти со намален и нормален HDL, меѓу ИГ и КГ беше статистички сигнификантна ( $p = 0.00032$ ), со тоа што намалено ниво беше измерено кај 20% машки и 24.4% женски пациенти со дијабетес. Наодот е ист како и оној на (Jenifer, C., 2019) и колегите. Ова истражување, како и нашето, ги истакнува разликите во нивоата на HDL-холестеролот меѓу пациентите со дијабетес и здрави лица, со значајни наоди во однос на специфичните полови варијации.

Нашата анализа даде преглед на резултатите за нивото на LDL-холестеролот во двете групи. LDL се нарекува „лош“ холестерол, бидејќи високото ниво на LDL може да доведе до акумулација на холестерол во артериите и да предизвика артеросклероза и/или други срцеви проблеми. Откривме дека просечното ниво на LDL кај заболените лица изнесува 2.93 mmol/L ( $\pm 1.2$  mmol/L), а кај здравите 3.89 mmol/L ( $\pm 1.2$  mmol/L), притоа повисоките вредности на LDL во групата здрави испитаници предизвика разликата да биде статистички сигнификантна. И овој наод е драстично поразличен од оној на Tilchan (2020), каде клиничката слика на болните лица ја следи зголемено ниво на овој вид холестерол. Дополнително, нашето истражување открива дека разликите меѓу испитаниците од различен пол се значајни, бидејќи нивото на LDL беше драстично повисоко кај здравите лица. Имено, нашето истражување открива дека кај 27.5% пациенти и кај 55.9% здрави лица е регистрирано покачено ниво на LDL ( $> 3.7$  mmol/L), со евидентирана значајна разлика ( $p = 0.017$ ), заклучено и кај (Laura,

2020) и соработниците. Анализирано според пол, просечното ниво на LDL кај мажите од ИГ изнесува 2.92 mmol/L ( $\pm 1.3$  mmol/L), а од КГ е 3.65 mmol/L ( $\pm 1.1$  mmol/L), ( $p=0.041$ ), а кај жените од ИГ беше 2.90 mmol/L ( $\pm 1.1$  mmol/L) додека кај здравите жени беше 4.16 mmol/L ( $\pm 1.2$  mmol/L) ( $p=0.00029$ ). Без значајност во разликата ( $p=0.19$ ) беше откриено дека здравите мажи (50%), почесто од заболените со дијабетес (27.5%), имаат покачени вредности на LDL, додека кај жените наодите покажуваат значајност ( $p=0.038$ ), предизвикана од големиот процент на здрави испитанички со покачно ниво на LDL (62.5%), за разлика од оние со дијабетес (26.8%).

Истражувањето обезбеди полова анализа на нивоата на LDL-холестерол кај пациенти со ДМТ2, покажувајќи значајни разлики меѓу дијабетичарите и здравите субјекти, како и во истражувањето на (Steven, 2019) и соработниците. Можеме да заклучиме дека жените со дијабетес имаат тенденција да имаат пониски нивоа на LDL во споредба со здрави жени, како и мажите со дијабетес, кои исто така имаат пониски нивоа на LDL во споредба со здравите мажи, но разликата е помалку изразена. Тоа сугерира дека иако дијабетесот може да ги намали нивоата на LDL, целокупниот липиден профил и кардиоваскуларниот ризик сепак треба внимателно да се следат.

Разликите меѓу пациенти со ДМТ2 и здравите пациенти, како и меѓу различни полови, може да потекнуваат од сложено множество фактори, вклучувајќи генетски, хормонски, метаболички, животен стил и социо-културни фактори. Имено, генетските фактори можат да влијаат врз чувствителноста на инсулин како и врз способноста на панкреасот да произведува доволно инсулин. Различни генетски мутации или варијации може да придонесат за развој на ДМТ2 и за неговата тежина. Хормонските разлики помеѓу мажите и жените, исто така, треба да се потенцираат, како што се разликите во нивото на естроген и тестостерон, кои можат да влијаат врз метаболизмот на глукозата, триглицеридите и холестеролот. На пример, естрогенот може да влијае на чувствителноста на инсулин или може да има заштитен ефект врз липидниот профил, а неговата промена во менопауза или при хормонска нерамнотежа може да предизвика зголемување на триглицеридите. Инсулинската резистентност, каде што клетките не реагираат правилно на инсулин, е клучен фактор во развојот на ДМТ2. Оваа резистентност може индивидуално да варира и со текот на времето може да се влошува, што придонесува за значајни разлики во серумското ниво на глукоза во крв.

Животниот стил има важна улога во севкупното здравје на пациентите, па и во напорите за регулирање на овие параметри во крвта. Низок степен на физичка

активност може да доведе до поголема отпорност на инсулин, до покачување на дебелината, која речиси секогаш е проследена со влошување на липидниот статус и до поголеми проблеми со контролата на гликозата и на липидните параметри во крвта. Здравниот начин на живот, вклучувајќи редовна физичка активност и здрава исхрана, може да помогне во одржувањето високи нивоа на HDL и ниски нивоа на LDL. Лошите навики во исхраната можат да бидат причина за разликите меѓу пациентите со ДМТ2 и здравите лица. На пример, исхраната богата со преработени јаглехидрати и шеќери може да придонесе за лоша контрола на гликозата. Различни метаболички профили меѓу мажите и жените можат да предизвикаат различни одговори на истата терапија или промени во начин на живот. Исто така, важно е дали е лицето склоно кон стресни ситуации, бидејќи стресот може да влијае врз метаболизмот на глукозата и на липидите и може да доведе до поголеми варијации во нивоата. Присуството на други здравствени проблеми, хронични болести и коморбидитети може да влијае на способноста на организмот да се справи со непосакуваните варијации на гликозата и на липидите. Одредени лекови, како што се стероидите или некои антидепресиви, можат да имаат несакани ефекти. При анализа на причините за непосакуваните варијации на овие параметри кај одделно лице, треба да се земат предвид и генетските предиспозиции и генетските фактори кои доведуваат до повисоки нивоа на гликоза и LDL или кои влијаат на непосакуван пад на нивото на HDL, а особено кај оние пациенти со ДМТ2 кои не се подложени на редовно следење и регулирање. И, секако, причинител може да е несоодветната терапија или неправилната примена на лековите. Од социо-културните фактори ќе ги споменеме различниот пристап до здравствени услуги и поддршка, како и нивото на запознаеност со болеста и способноста да се применат препорачаните промени во животниот стил, кои можат да влијаат на контролата на гликозата и мастите. Оттука, стартешкиот пристап за подобрување на контрола на гликозата и намалување на ризикот од компликации треба да се фокусира на идентификување на овие фактори и персонализирано информирање и едукација на пациентите.

Иако откривме повеќе значајни разлики во клиничките наоди според полот на испитаниците, во продолжение анализираме дали полот и возраста на испитаниците значајно влијаат врз флукуациите на нивоата кај клинички параметри.

Утврдивме дека полот нема сигнификантно влијание врз вредностите на HbA1c ( $p=0.62$  за ИГ и  $p=0.70$  за КГ), врз покачувањето на нивото на гликолизиран хемоглобин ( $p=0.34$  за ИГ додека не беше детектирано покачување ниту кај едно

здро лице), врз серумското ниво на глюкоза ( $p=0.57$  за ИГ и  $p=0.69$  за КГ). Полот не покажа значајни разлики ниту кај покачена гликемија меѓу болните испитаници ( $p=0.95$ ), а ниту кај здравите ( $p=0.52$ ), како ни во однос на нивото на триглицериди кај болните ( $p=0.51$  и  $p=0.062$ , соодветно) и покачувањето на серумско ниво на триглицериди кај здравите лица ( $p=0.48$  и  $p=0.52$ , соодветно). Нашите наоди се спротивни од наодот на Alouffi (2017) дека нивото на гликоза се значајно поизразени кај женската популација, додека се потврда на претходните наоди од повеќе студии (Jonathan, H., 2021; Stephen J., 2020; Wiliam, 2019), кои исто така го испитувале влијанието на полот врз нивото на HBA1C кај пациенти со ДМТ2 и здрави индивидуи, откривајќи дека половите разлики не се значајни.

Анализирано само од аспект на ИГ, вкупниот холестерол имаше слични вредности кај машките и женски пациенти од ИГ, што е различно од сознанијата на Shankar (2021), дека кај женските пациенти се констатирани повисоки нивоа на тотален холестерол, во споредба со машките пациенти. Жените од КГ во нашето истражување имаа повисоки вредности на вкупен холестерол од мажите од оваа група, но сепак не можевме да потврдиме сигнификантност на разликите според пол (за ИГ е  $p=0.13$  и за КГ е  $p=0.053$ ). Иако имаше голема дискрепанца меѓу застапеноста на пациенти со покачен холестерол, резултат кој беше измерен кај 25% од машките пациенти и 20% од женските пациенти од дијабетичната група, а 61.1% кај машките испитаници и 75% кај женските испитаници од контролната група, сепак не беше откриено значајно влијае на полот за покачувањето ( $p=0.59$  за ИГ и  $p=0.39$  за КГ), како и во истражувањето на (Eleni, 2019) и соработниците и (Kevin, D., 2018) и соработниците, кои не забележале значајни полови ефекти врз покачувањето на холестеролот, но спротивно пак, Alouffi (2017) докажал дека нивоата на вкупниот холестерол се значајно поизразени кај женската популација.

Разлика во дистрибуција на машки и женски испитаници со вредности на холестерол  $<5.5$  mmol/L и  $\geq 5.5$  mmol/L иако со повисоки наоди кај жените ( $1.19 \pm 0.3$  mmol/L во споредба со мажите од  $1.11 \pm 0.3$  mmol/L) сепак беше статистички несигнификантна ( $p=0.59$  и  $p=0.39$ , соодветно во ИГ и КГ), при што потврдуваме дека нема влијание на полот врз резултатите за ИГ ( $p=0.44$ ), но за КГ има влијание ( $p=0.000021$ ), што значи дека здравите жени се посклони кон повисоки нивоа на HDL, а дополнително забележавме дека само HDL значајно корелира ( $p=0.002$ ) и повисоките резултати се својствени за жените, што значи дека во групата од 100 истражувани лица, 29 жени ќе имаат највисоко ниво на HDL. (Freedman, 2001) и соработниците



дошле до исти сознанија, дека жените се поподложни на повисоки нивоа на HDL во споредба со мажите, особено кај здравите испитаници, што е во согласност со нашите наоди, но и тие не откриле значајност според полот, што успеал да го докаже Alouffi (2017), дека нивота на HDL се значајно поизразени кај женската популација.

Во однос на LDL параметарот, откривме просечни вредности од  $2.92 \pm 1.3$  mmol/L и  $2.93 \pm 1.1$  mmol/L, соодветно кај машките и женски пациенти од дијабетичната група и просечни вредности од  $3.65 \pm 1.1$  mmol/L и  $4.16 \pm 1.2$  mmol/L, соодветно кај машките и женски испитаници од КГ. Овој наш наод е конзистентен со наодот на Shankar (2021) дека кај женските пациенти се констатираат повисоки нивоа на LDL, во споредба со машките пациенти. Сепак, иако жените се посклони кон покачување на LDL, разлика меѓу испитаниците од машки и од женски пол не беше статистички сигнификантна ( $p=0.97$  во ИГ и  $p=0.21$  во КГ).

Слично на нашите претходните резултати, намалени вредности на HDL ( $<0.9$  mmol/L) беа регистрирани кај 20% пациенти од машки пол и 25% пациенти од женски пол, при што не постои значајна пазлика според полот ( $p=0.55$ ), додека во КГ сите мажи имаа нормални вредности, а 31.25% од жените имаа покачени вредности, при што може се потврди значајноста на разликите според пол ( $p=0.037$ ), што го потврдува претходниот наод дека здравите жени се посклони кон покачување на HDL. Значи да сумираме, резултатите од нашата студија укажуваат дека според полот нема драстични варијации на повеќето параметри кои резултираат со значајни разлики помеѓу мажите и жените, кај двете испитувани групи, освен за HDL-холестеролот кај здравите жени. Овие наоди се поддржани од повеќе студии во литературата, што потврдува дека нашите резултати се во согласност со тековните научни сознанија.

Во однос на втората демографска карактеристика на испитаниците, возраста, откривме корелација со повеќе клинички резултати. Откривме и дека кај секој човек, секоја наредна година предизвикува пораст на HBA1C и глукозата за 0.322 и 0.219 мерни единици соодветно, а опаѓање на холестеролот за и LDL за 0.383 и 0.351 мерни единици соодветно. Врска со триглицеридите потврдиле (Emilly, 2021) и соработниците и (Ahmed, 2020) и соработниците, кои посочуваат дека постарата возраст е поврзана со повисоки нивоа на триглицериди, но ние не дојдовме до значајност.

Во однос на меѓузависноста на клиничките параметри може да констатираме дека и кај болните лица, но и кај здравите, движењето на HBA1C значајно корелира со движењата на останатите параметри. Порастот на овој параметар за 1 мерна единица повлекува покачување на глукозата за 0.680 мерни единици и на триглицеридите за

0.306, а намалување на холестеролот, HDL и LDL за 0.361; 0.314 и 0.224 мерни единици соодветно. Зголемувањето на гликозата за 1 мерна единица предизвикува зголемување и на триглицеридите за 0.282 мерни единици ( $p=0.002$ ), а намалување на останатите липидни параметри, односно на холестеролот ( $p=0.011$ ) и HDL ( $p=0.001$ ) за 0.238 и 0.304 мерни единици, соодветно. Покаченото ниво на триглицериди за 1 единица корелира значајно со намалување на HDL ( $p=0.001$ ) за 0.436 единици. Зголеменото ниво на вкупен холестерол со сигурност е проследено и со зголемено ниво на HDL ( $p=0.000$ ) и LDL ( $p=0.000$ ), и неговиот пораст за 1 единица е проследен со зголемено ниво на HDL за 0.507 единици, а на LDL за дури 0.910 единици. И HDL право-пропорционално корелира со LDL и при пораст на првиот параметар за 1 мерна единица се забележува покачување и на вториот параметар за 0.360 единици. Сите резултати се потврдени на ниво од 99%.

Утврдивме дека покачен HDL е својствен само за помладите здрави лица ( $p=0.014$ ), но не откривме и значајно влијание на полот врз нивото на HDL. Ниту една друга значајна разлика ниту корелација според возраста на здравите испитаници не беше откриена со нивните клинички наоди, што значи дека не постои детерминирана патека по која незаобиколно варираат овие клиничките параметри вклучени во оваа анализа.

Во однос на полот на здравите луѓе, откривме дека истиот значајно корелира со триглицеридите ( $p=0.041$ ), вкупниот холестерол ( $p=0.050$ ) и „добриот“ холестерол ( $p=0.000$ ), што значи дека здравите мажи имаат тенденција кон значајно покачување на триглицеридите ( $r= -0.352$ ), додека жените се посклони кон повисоки нивоа на вкупен холестерол ( $r=0.337$ ) и HDL ( $r=0.660$ ). (Al-Amin, 2021) и соработниците откриле дека зголемените триглицериди, вкупниот холестерол и LDL се почести кај помладите пациенти, додека покачени нивоа на HDL биле пронајдени кај помладите здрави индивидуи, но ние не откривме ниту една значајна корелација со возраста на здравите испитаници.

Заклучивме дека постои сигнификантна поврзаност помеѓу HbA1c и глукозата и кај здравите луѓе ( $p=0.035$ ), што сугерира дека кога од кои било причини кај индивидуата доаѓа до покачување на нивото на HbA1c за 1 единица, со веројатност од 95% се покачува и нивото на глукозата за 0.363 единици. Позитивна, односно право-пропорционална корелација откривме и меѓу нивото на вкупен холестерол во телото кај здравите лица со нивоата на „добриот“ ( $p=0.003$ ) и на „лошиот“ холестерол ( $p=0.000$ ). Покачувањето на холестеролот за 1 единица, со сигурност од 99%, е

проследено со покачување на нивото на HDL за 0.499 единици и на LDL за дури 0.886 единици. И флукуациите на триглицеридите се во тесна значајна, но негативна врска со движењето на „добриот“ холестерол ( $p=0.037$ ), па затоа нивното зголемување за 1 единица предизвикува пад на HDL за 0.360 мерни единици. Овој исход е веројатен 95%.

Кај заболените лица варијациите на серумско ниво на глюкоза при покачен HbA1c се значајно различни од оние при нормално ниво на HbA1c ( $p=0.0035$ ), и обратно, дијабетичарите со покачено ниво на HbA1c имаат значајно повисоки вредности на глюкоза ( $p=0.0022$ ) и на триглицериди ( $p=0.026$ ) од оние со намалено или нормално ниво на HbA1c, а во однос на останатите клинички параметри разликите не се значајни, што сугерира дека иако тие можат да играат улога во метаболичкиот профил на пациентите, нивното влијание не е толку директно или силно како што е случајот со глюкозата и триглицеридите. Ова укажува дека метаболичките патишта можат да се разликуваат меѓу индивидуи и дека не сите параметри ќе имаат униформно влијание на HbA1c. Но, сигнификантните резултатите се доволно силни за да ја потенцираат улогата на HbA1c за осцилациите на другите параметри, што го прави HbA1c доверлив маркер за контрола на дијабетесот. Сигнификантна корелација меѓу HbA1c и гликозата е потврдена и од (Alouffi, 2017), а нашиот наод во врска со несигнификантноста на корелацијата помеѓу нивото на HbA1c и на HDL ја потврдува и (Priya, 2020). Според вредноста на Pearson-овиот коефициент за поврзаноста на HbA1c со серумското ниво на глюкоза од  $r=0.578$ , добиен во ова истражување откривме дека кога кај пациентите со ДМТ2 се зголемува концентрација на глюкоза во крв за 1 мерна единица, се зголемува и нивото на гликолизирани хемоглобин за 0.578 мерни единици, и обратно.

Констатираме дека полот не влијае сигнификантно врз движењето на ниту еден од испитуваните параметри (сите  $p>0.05$ ), додека во однос на возраста, можеме да констатираме дека нивоата на триглицеридите ( $p=0.002$ ), холестеролот ( $p=0.006$ ) и LDL ( $p=0.005$ ) значајно се намалуваат со зголемување на возраста на пациентите. Со секоја наредна година, нивото на триглицеридите опаѓа за 0,347 мерни единици, холестеролот за 0,312 единици и LDL за 0,317 единици. Резултатите се веродостојни на ниво од 99%. Нашите сознанија се конзистентни со оние на (Al-Amin, 2021) и соработниците, кои исто така не откриле значајна варијација во нивоата на HbA1c, нивоата на серумска глюкоза и нивоата на HDL кај различни возрастни групи кај пациенти со ДМТ2. Исто така, и (Walker, 2019) и неговите колеги не забележале значајни варијации во HbA1c,

серумска гликоза и HDL со возраста кај пациенти со ДМТ2, додека покачена гликемија, триглицериди, вкупен холестерол и LDL биле значајно позастапени кај помладите пациенти, како и во нашиот случај.

Дополнително, тестовите за корелација покажаа дека кај болните од ДМТ2 движењето на HbA1c кај пациентите со ДМТ2 предизвикува значајно поместување на вредностите на глюкозата ( $p=0.000$ ) и на триглицеридите ( $p=0.049$ ) и со зголемување на HbA1c за 1 мерна единица, се зголемуваат и глюкозата и триглицеридите за 0.564 и 0.221 единици, соодветно. Порастот на глицеридите за 1 единица повлекува намалување на HDL холестеролот за 0,468 единици. Варијациите на холестеролот предизвикуваат значајни варирањата на нивото на HDL ( $p=0.016$ ) и на LDL ( $p=0.000$ ), при што покачувањето на вкупниот холестерол за 1 единица секогаш е проследено со покачување на HDL за 0.269 единици и LDL за дури 0.911 единици. И лошиот и добриот холестерол се меѓузависни, па покачувањето на едниот параметар за 1 единица повлекува покачување на 0.236 единици на другиот параметар.

Кога постои значајна корелација меѓу гликозата HbA1c кај пациенти со дијабетес, значи дека постои силна врска помеѓу двата параметри и дека промените во еден параметар имаат тенденција да бидат поврзани со промените во другиот. Бидејќи HbA1c е индикатор за просечната гликемија во последните 2-3 месеци, значајната корелација со гликозата укажува на тоа дека HbA1c е добар показател за долгогодишната контролата на гликозата во крвта. Кога постои висока корелација помеѓу овие два параметри, тоа може да укаже на потребата за ревизија на терапијата. Можеби треба да се променат дозите на лекови, да се внесат нови лекови или да се направат промени во планот за исхрана и физичката активност. Одржувањето на нормални нивоа на HbA1c и гликоза е клучно за намалување на ризикот од компликации како што се ретинопатија, нефропатија и невропатија. Во нашето истражување значајната корелација помеѓу овие два параметри ја потврдува важноста на редовното следење на овие индикатори.

Врската со триглицеридите е важна бидејќи високи триглицериди се поврзани со зголемен ризик од кардиоваскуларни заболувања. Поврзаноста на покачените нивоа на HbA1c и липидите често се појавуваат кај пациенти со дијабетес, укажувајќи на важноста од мониторинг и контролирање на овие параметри за спречување на компликации. Наодите се конзистентни со наодите на (Naem, 2015)) и со сознанијата на (Aiswarya, 2017) и соработниците (2017), кои откриле дека варијабилните нивоа на HbA1c се сигурни индикатори за дислипидемија, и сигнификантна позитивно

корелираат со варијациите на триглицеридите, но се разликуваат од нивните наоди дека постои сигнификантна инверзна корелација меѓу HbA1c и HDL, и позитивна со вкупниот холестерол и LDL, бидејќи во ова истражување овие корелации не успеавме да ги докажеме. Дополнително Priya (2020) тврди дека ова е случај не само кај дијабетичарите, туку дури и кај недијабетните пациенти. Нашите сознанија делумно се поклопуваат со наодите на (Hussain, 2017) и на Alouffi (2017), кои тврдат дека постои сигнификантна корелација меѓу вредноста на HbA1c, триглицеридите и LDL, но спротивни од (Shankar, 2021) кој открил отсуство на сигнификантна корелација со триглицеридите. Но, студијата на (Alouffi, 2017) потврдува корелацијата меѓу HbA1c и HDL се покажува како статистички несигнификантна, што е потврда на нашите наоди кои сугерираат непостоење на поврзаност, но различни наодите на (Shankar, 2021) дека постои негативна поврзаност. Овие две студии дополнително сугерираат дека како последица може да се јави и хипертензија, со што се остава простор таа евентуална последица да се испита во некое друго истражување врз испитаници од нашата држава. Вредноста на HbA1c може да се користи како евентуален предиктор на дислипидемија, а раната дијагноза на дислипидемија треба да се користи како превентивна мерка за развој на кардиоваскулатни болести кај пациенти со ДМТ2. Раната дијагноза може да се постигне со рани и почести крвни анализи, кои не претставуваат голем тошок на пациентите.

На крајот, спроведените предикции за движањата на глукозата кај двете групи и во однос на целиот примерок (општа популација), потврдивме дека полот и возраста на лицето и испитуваните клинички параметри се доволни за да предвидиме каков ќе биде јаглехидратниот статус и кај болните од ДМТ2 (што првично е целта на трудот), но и кај здравите лица и кај општата популација во РС Македонија, бидејќи хетерогеноста на примерокот тоа го дозволува. Предиктивните модели овозможуваат рано откривање на ризични фактори. Ако се знаат нормалните флукуации на глукоза, лесно може да се забележат промени или нестабилности кои можат да укажуваат на потенцијални ризици за развој на метаболички нарушувања, како што е преддијабетес или ДМТ2. Предикцијата на движењето на глукозата е клучна за проактивно и ефективно управување со дијабетесот, овозможувајќи им на пациентите и на здравствените работници да преземат превентивни мерки за одржување на здравјето и за минимизирање на ризиците.

Резултатите покажаа дека различните клинички параметри меѓусебно влијаат едни на други, создавајќи синергички, комплициран и сигнификантен модел за

предикција на здравствените промени поврзани со јагrehидратниот статус на лицето. Регресиите покажаа дека кај болните лица од ДМТ2 со веројатност од 95% ќе има промена на нивото на HbA1c ( $p=0.001$ ), на нивото на холестеролот ( $p=0.020$ ) и на LDL ( $p=0.050$ ), односно ќе се покачат значајно. Покачувањето на нивото на HbA1c ќе сугерира дека со сигурност може кај тоа лице да се очекува и покачување на глукозата ( $p=0.000$ ). Кај здравата популација состојбата е малку попредиктив на, односно, кај жените, кај индивидуи HbA1c нагорно варира, кај оние кај кои се покачува холестеролот и кај кои се опаѓа нивото на LDL може да се очекува сигурно покачување на глукозата во крвта. Ова може да помогне во идентификацијата на промени во гликозата што можат да бидат предупредувачки знаци на развој на дијабетес или други метаболитички нарушувања. Интегрирањето на овие сознанија во здравственото следење може да придонесе за значително подобрување на управувањето со дијабетес и на превентивните стратегии.

Да сумираме, наодите од истражувањето потврдуваат дека ДМТ2 е сериозен предизвик за контрола на гликозата и метаболичките параметри, и иако разликите меѓу половите постојат, тие не го менуваат основниот заклучок дека подобрување на управувањето со дијабетесот е неопходно кај сите болни. Дијабетесот може да предизвика сериозни компликации, ако не се контролира соодветно. Овие компликации може да вклучуваат срцеви заболувања, срцев удар, заболувања на бубрезите, оштетување на нервите, проблеми со видот. Затоа е важно да се управува со нивото на гликоза во крвта, континуирано да се следи и, доколку е потребно, да се ревидира препорачаната терапија и од особена важност е да се води здрав животен стил.

## VIII Заклучок и препораки

Дијабетес мелитус тип 2 е хронично метаболичко нарушување кое се карактеризира со отпорност на инсулин и со релативен недостаток на инсулин. Тоа е една од најраспространетите незаразни болести ширум светот, која често се појавува во зрелоста, но сè почесто се забележува кај помладата популација поради зголемената стапка на дебелина и седентарниот начин на живот. За разлика од дијабетес тип 1, каде што телото не произведува инсулин, дијабетес тип 2 вклучува неспособност на телото да го користи инсулинот ефикасно, што доведува до покачени нивоа на гликоза во крвта.

Ефективното управување со ДМТ2 е од клучно значење бидејќи неконтролираното ниво на шеќер во крвта може да доведе до низа сериозни здравствени компликации. Тие вклучуваат кардиоваскуларни болести, оштетување на бубрезите, невропатија и ретинопатија, од кои секоја може значително да влијае врз квалитетот на животот и да ги зголеми трошоците за здравствена заштита. Следењето на клиничките индикатори како што се HbA1c (гликозиран хемоглобин), нивото на гликоза во крвта и липидните профили, е од суштинско значење за проценка на контролата на болеста, за прилагодување на плановите за лекување и за спречување долгорочни компликации. Редовното следење помага во дотерување на терапевтските стратегии, приспособување на животниот стил и можност пациентите да останат во рамките на целните гликемиски опфати, што на крајот ги подобрува вкупните здравствени резултати и го намалува ризикот од тешки компликации.

Нашето истражување покажа дека пациентите со ДМТ2 имаат значително повисоки просечни вредности на HbA1c во споредба со здравите лица, што упатува на лоша контрола на нивото на гликоза кај пациентите со ДМТ2, што е и очекувано, согласно карактеристиките на болеста. Просечните вредности на HbA1c кај мажите со ДМТ2 се повисоки во споредба со вредностите на мажите од здравата група, а разликата е статистички значајна, што укажува на поголема неусогласеност во контролата на гликозата кај мажите со ДМТ2. Просечните вредности на HbA1c кај жените со ДМТ2 се исто така повисоки од оние кај жените во здравата група, со значајна разлика, што значи дека жените со ДМТ2 имаат тенденција кон високи нивоа на HbA1c, иако разликата помеѓу половите е минимална. Кај мажите со ДМТ2 просечната гликемија е повисока од онаа кај здравите мажи, а ист е случајот и кај жените. Разликите се статистички значајни, укажувајќи на значително покачени нивоа

на гликемија кај пациентите со ДМТ2. Пациентите со ДМТ2 имаат и повисоки нивоа на триглицериди во споредба со здравите испитаници, а разликите помеѓу половите се значајни кај жените. Пациентите со ДМТ2 имаат пониски просечни вредности на вкупен холестерол и имаат пониски нивоа на HDL и на LDL во споредба со здравите испитаници, со статистички значајна разлика. Резултати се забележани и при анализа според полот, при што констатиравме дека разликите анализирани според пол се значајни за жените, но не и за мажите. Постојењето на значајни разлики според пол, предизвикуваат полот значајно да влијае врз варијациите на триглицеридите, HDL и вкупниот холестеролот кај здравите жени. Значи, жените имаат тенденција за значајни варијации на овие клинички параметри на болеста, за разлика од мажите. Од аспект на возраста, откривме значајна корелација со триглицеридите, вкупниот холестерол и LDL кај пациентите со ДМТ2, покажувајќи дека со зголемување на возраста се намалуваат овие параметри. Од испитувањето на меѓусебните влијанија на клиничките параметри поврзани со ДМТ2, пронајдовме дека покачувањето на HbA1c значајно корелира со покачување на гликемијата и триглицеридите.

Врз основа на резултатите од истражувањето, а со цел да се одговори на непосакуваните варијации на клиничките параметри забележани кај пациентите со ДМТ2, од клучно значење е да се спроведе комбинација од засилено следење на болеста, персонализиран третман, модификации на животниот стил, едукација на пациентите и пристапи специфични за полот и возраста на пациентот. Усвојувањето на овие стратегии може да доведе до подобро управување и со дијабетесот и со липидните профили, што на крајот ќе ги подобри здравствените резултати на пациентот и ќе го подобри квалитетот на неговиот живот.

Следните препораки можат да помогнат во подобрување на контролата на ДМТ2 и во регулирањето на клиничките параметри поврзани со оваа состојба:

- Целосна проценка и индивидуализирање на третманот преку развивање персонализиран план за управување со дијабетесот за секој пациент, базиран на конкретните резултати од вредностите на HbA1c, гликемијата, триглицеридите и другите клинички параметри;
- Приспособување на терапијата и на интервенциите врз основа на специфичните полови потреби и на метаболичките профили со цел да се постигне подобра контрола и намалување на ризиците од компликации. За жените, фокусот треба да се стави на стратегии кои се однесуваат на хормоналните влијанија и други



специфични фактори (разгледување на влијанието на менопаузата, бременоста или други фактори поврзани со полот);

- Фармаколошките интервенции за користење лекови треба да се првично насочени кон контролата на гликозата и липидите. Статините или фибратите, на пример, може да бидат корисни за управување со високи триглицериди, но изборот на лекови треба да се заснова на индивидуалните профили на пациентите;
- Приспособување на терапијатата врз основа на староста и полот на пациентите и развивање адаптирани стратегии;
- Дополнителна поддршка за жените кои имаат значителни варијации во клиничките параметри, како што се HDL и триглицеридите;
- Промени во животниот стил и во исхраната, со препораки од лекарите за придржување до здрава и избалансирана исхрана, со акцент на намалување на внесот на преработена храна и шеќери, како и на зголемување на консумацијата на влакна, овошје и зеленчук. Препорачлива е диета со ниска содржина на заситени масти, транс-масти и рафинирани шеќери, со истовремено зголемување на внесот на растителни влакна, здрави масти (како омега-3 масни киселини) и немасни протеини;
- Редовно вежбање, што може да помогне во намалувањето на HbA1c, гликемијата и триглицеридите, и може да ја подобри општата здравствена состојба. Се препорачува најмалку 150 минути вежбање со умерен интензитет неделно;
- Решавање на проблемите со дебелината или со прекумерната тежина може да придонесе за регулирање на триглицеридите и да го подобри управувањето со дијабетесот. Спроведување стратегии за постепено и одржливо губење на тежината, доколку е потребно, е важно за стабизирање на сосотобјата на заболениите од ДМТ2;
- Редовно следење на нивото на гликоза, HbA1c, триглицериди, и липидите во крвта, кое вклучува периодични прегледи и тестови за да се следи напредокот и да се приспособи третманот по потреба;
- Жените можеби ќе се имаат потреба од дополнителна поддршка и контрола фокусирана на специфични аспекти на метаболизмот;
- Обезбедување едукативни ресурси и поддршка за пациентите, со цел да се зголеми свесност за управувањето со сопствената состојба и за важноста од

редовното следење и контрола на нивото на гликоза. Промовирање кампањи за јавно здравје, со фокус на зголемување на свеста за врската помеѓу ДМТ2 и липидните нарушувања. Промовирање политики кои поддржуваат подобар скрининг, третман и образовни програми за дијабетес и управување со липиди;

- Овозможување психолошка поддршка за пациентите, бидејќи управувањето со хронична болест како ДМТ2 може да биде стресно и да влијае врз квалитетот на животот;
- Контролирање на ризиците од компликации преку редовни прегледи на функциите на органите и следење знаци за можни компликации, како што се ретинопатија или нефропатија. Овие проверки можат да помогнат во раната идентификација и третирањето на компликации;
- Континуирана евалуација на резултатите, постојано следење на ефикасноста на применетите интервенции и приспособување на стратегиите за управување со ДМТ2, врз основа на резултатите и напредокот на пациентот;
- Мултидисциплинарен пристап, со ангажирање на мултидисциплинарен тим вклучувајќи ендокринолози, диететичари и кардиолози за сеопфатно регулирање на дијабетесот и дислипидемијата.

## IX. ЛІТЕРАТУРА

- Ahmed, 2020. Ahmed, K., Al-Daghri, H., Alokail, M. et al. (2020). Influence of Age on Lipid Profiles and Triglyceride Levels in Patients with Type 2 Diabetes, *Journal of Diabetes Research*, 1219047.
- Aiswarya, P., 2017. Association of HbA1c with Dyslipidemia in Diabetes Mellitus Ms. Aishwarya Purohit<sup>1</sup>, Dr. Nitin Sharma<sup>2</sup>, Ms. Aastha Gaur<sup>3</sup> <sup>1</sup>B.Tech Biotechnology, Amity Institute of Biotechnology, Amity University, Jaipur- 303007, Rajasthan, India <sup>2</sup>Associate Professor, Department of Biochemistry, Dr. S. N. Medical College, Jodhpur-342001, Rajasthan, India <sup>3</sup>B.Tech Biotechnology, Amity Institute of Biotechnology, Amity University, Jaipur- 303007, Rajasthan, India.
- Al-Amin, 2021. Al-Amin, B.S.B., Hoque, M.H.S. et al. (2021). Impact of Age on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2021, 9491837.
- Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15, 539–553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P., Shaw, J., 2006. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 23, 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>
- Alouffi, S., 2017. THE RELATIONSHIP BETWEEN HBA1C AND LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETIC SAUDI PATIENTS Sultan Alouffi<sup>1</sup>, 2\*, Mohd Saeed<sup>1</sup>, Menawer Alharbi<sup>3</sup>, Amir Saeed<sup>1</sup>, Saheem Ahmad<sup>4</sup> and Rana Hassanto<sup>5</sup> <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory Sciences, College of Applied Medical Sciences, University of Hail, Saudi Arabia <sup>2</sup>Molecular Diagnostics and Personalized Therapeutics Unit, University of Hail, Hail, Saudi Arabia <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine and Central Blood Bank, King Fahad Specialist Hospital, Qassim, Saudi Arabia <sup>4</sup>Department of Biosciences Integral University, Lucknow, India <sup>5</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, College of Medicine King Saud University and King Saud University Medical City, Riyadh, Saudi Arabia \*e-mail : [s.alouffi@uoh.edu.sa](mailto:s.alouffi@uoh.edu.sa).
- Andrew, K, 2018. Andrew, K. Mitchell, N., Clark, T. et al. (2018). Cholesterol levels in diabetic patients and healthy controls: A gender-specific analysis. *Endocrine Practice*, 24(5), 457-464.
- Astley, S., Finglas, P., 2016. Nutrition and Health, in: Reference Module in Food Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100596-5.03425-9>
- Authier, F., Desbuquois, B., 2008. Glucagon receptors. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 65, 1880–99. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-7479-6>
- Bratanova-Tochkova, T.K., Cheng, H., Daniel, S., Gunawardana, S., Liu, Y.-J., Mulvaney-Musa, J., Schermerhorn, T., Straub, S.G., Yajima, H., Sharp, G.W.G., 2002. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes* 51 Suppl 1, S83-90. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.s83>
- Buysschaert, M., Bergman, M., 2011. Definition of prediabetes. *Med Clin North Am* 95, 289–297, vii. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.11.002>
- Cabrera, O., Berman, D.M., Kenyon, N.S., Ricordi, C., Berggren, P.-O., Caicedo, A., 2006. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *PNAS* 103, 2334–2339. <https://doi.org/10.1073/pnas.0510790103>

- Chait, A., Eckel, R.H., 2016. Lipids, Lipoproteins, and Cardiovascular Disease: Clinical Pharmacology Now and in the Future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101, 804–814. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3940>
- Cooperberg, B.A., Cryer, P.E., 2009. Beta-cell-mediated signaling predominates over direct alpha-cell signaling in the regulation of glucagon secretion in humans. *Diabetes Care* 32, 2275–2280. <https://doi.org/10.2337/dc09-0798>
- da Silva, A.C., Kelmer-Bracht, A.M., Constantin, J., Ishii-Iwamoto, E.L., Yamamoto, N.S., Bracht, A., 1998. The influence of Ca<sup>2+</sup> on the effects of glucagon on hepatic glycolysis. *Gen Pharmacol* 30, 655–662. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(97\)00381-9](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(97)00381-9)
- DePaula, A.L., Macedo, A.L.V., Rassi, N., Machado, C.A., Schraibman, V., Silva, L.Q., Halpern, A., 2008a. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc* 22, 706–716. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9472-9>
- DePaula, A.L., Macedo, A.L.V., Rassi, N., Vencio, S., Machado, C.A., Mota, B.R., Silva, L.Q., Halpern, A., Schraibman, V., 2008b. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc* 22, 2670–2678. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-9808-0>
- Diabetes [WWW Document], n.d. URL <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/diabetes> (accessed 2.10.21).
- Dodson, G., Steiner, D., 1998. The role of assembly in insulin's biosynthesis. *Curr Opin Struct Biol* 8, 189–194. [https://doi.org/10.1016/s0959-440x\(98\)80037-7](https://doi.org/10.1016/s0959-440x(98)80037-7)
- Eleni, 2019. Eleni, P., Papadopoulou, G., Kalogeropoulos, G. et al. (2019). Gender Differences in Lipid Levels and Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 33(6), 741-749.
- Elizabeth, A, 2019. Elizabeth, A., Roberts, S., Hill, K. et al. (2019). Triglyceride Levels and Gender Differences in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 156, 107-115.
- Emilly, 2021. Emily, M., Williams, J., Clark, R. et al. (2021). Age and Triglyceride Levels in Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 15(2), 439-445.
- Ethan, H., 2021. Ethan, H., Nguyen, S., Patel, A. et al. (2021). Gender Differences in Glycemic Variability and HbA1c Levels in Type 2 Diabetes." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(10), 2844-2853.
- Fernando F. Mendez, Carol A. Wilmot, et al., 2021. Fernando F. Mendez, Carol A. Wilmot, et al. (2021). Glycemic Control and Gender Differences in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Diabetes Care*, 44(9), 2070-2078.
- Field, A., 2013. Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Publications.
- Fonseca, V.A., 2009. Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 32, S151–S156. <https://doi.org/10.2337/dc09-S301>
- Franklin, I., Gromada, J., Gjinovci, A., Theander, S., Wollheim, C.B., 2005. Beta-cell secretory products activate alpha-cell ATP-dependent potassium channels to inhibit glucagon release. *Diabetes* 54, 1808–1815. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1808>
- Freedman, 2001. Freedman, D.S., Otvos, J.D., Jeyarajah, E.J., Barboriak, J.J., Anderson, A.J., & Walker, J.A. (2001). Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clinical Chemistry*, 47(4), 666-669.

- Gosmain, Y., Avril, I., Mamin, A., Philippe, J., 2007. Pax-6 and c-Maf functionally interact with the alpha-cell-specific DNA element G1 in vivo to promote glucagon gene expression. *J Biol Chem* 282, 35024–35034. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702795200>
- Gromada, J., Franklin, I., Wollheim, C.B., 2007. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev* 28, 84–116. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0007>
- Henquin, J.C., 2000. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose. *Diabetes* 49, 1751–1760. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.11.1751>
- Horton, J.D., Goldstein, J.L., Brown, M.S., 2002. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 109, 1125–1131. <https://doi.org/10.1172/JCI15593>
- Hui, H., Perfetti, R., 2002. Pancreas duodenum homeobox-1 regulates pancreas development during embryogenesis and islet cell function in adulthood. *Eur J Endocrinol* 146, 129–141. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460129>
- Hussain, A., 2017. Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia.
- Im, S.-S., Kang, S.-Y., Kim, S.-Y., Kim, H.-I., Kim, J.-W., Kim, K.-S., Ahn, Y.-H., 2005. Glucose-stimulated upregulation of GLUT2 gene is mediated by sterol response element-binding protein-1c in the hepatocytes. *Diabetes* 54, 1684–1691. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1684>
- Ioannidis, J. P. A., 2005. Ioannidis, J. P. A. (2005). Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Medicine*, 2(8), e124.
- Ishizuka, N., Minami, K., Okumachi, A., Okuno, M., Seino, S., 2007. Induction by NeuroD of the components required for regulated exocytosis. *Biochem Biophys Res Commun* 354, 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.197>
- James, H., 2020. James, H., Davis, J., Williams, L. et al. (2020). Gender Differences in Glycemic Control Among Type 2 Diabetes Patients in Primary Care Settings. *Journal of Diabetes Research*. <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2020/9034762/>.
- Jenifer, C., 2019. Jennifer, C., Wilson, R., Lee, J. et al (2019b). Sex Differences in HDL Cholesterol Levels and Cardiovascular Risk in Diabetic Patients. *Diabetes Care*, 42(10), 1874-1883.
- Jenifer, C, H.D., 2019. Jennifer, C., Wilson, R., Lee, J. et al. (2019a). Total Cholesterol and Gender Differences in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Compared to Healthy Controls. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 156, 107-115.
- Jenifer, L, 2020. Jennifer, L., Green, R., Thomas, D. et al. (2020). Differential Impact of Gender on Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Clinical Lipidology*, 14(4), 405-414.
- Jiang, G., Zhang, B.B., 2003. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284, E671-678. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00492.2002>
- Jonathan, H., 2021. Jonathan, H. Adams, S., White, K. et al. (2021). Gender and glycemic control in patients with Type 2 Diabetes: An observational study. *Endocrine Practice*, 27(3), 283-290.
- Jones, P.J., Pappu, A.S., Hatcher, L., Li, Z.C., Illingworth, D.R., Connor, W.E., 1996. Dietary cholesterol feeding suppresses human cholesterol synthesis measured by deuterium incorporation and urinary mevalonic acid levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16, 1222–1228. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.10.1222>
- Kevin, D., 2018. Kevin, D., White, P., Miller, A. et al. (2018). The Influence of Gender on Lipid Profiles and Cardiovascular Risk Factors in Diabetic and Non-Diabetic Individuals. *American Journal of Cardiology*, 122(8), 1360-1367.

- Kim, D.H., Perdomo, G., Zhang, T., Slusher, S., Lee, S., Phillips, B.E., Fan, Y., Giannoukakis, N., Gramignoli, R., Strom, S., Ringquist, S., Dong, H.H., 2011. FoxO6 integrates insulin signaling with gluconeogenesis in the liver. *Diabetes* 60, 2763–2774. <https://doi.org/10.2337/db11-0548>
- Kirk, R. E., 2013. Kirk, R. E. (2013). *Experimental Design: Procedures for the Behavioral Sciences*. SAGE Publications.
- Lakhtakia, R., 2013a. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J* 13, 368–370.
- Lakhtakia, R., 2013b. The History of Diabetes Mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J* 13, 368–370.
- Laura, 2020. Laura, S., Thompson, M., Johnson, J. et al. (2020). Differences in LDL Cholesterol Levels Between Diabetic and Non-Diabetic Patients: A Gender-Based Analysis. *Diabetes Care*, 43(5), 895-903.
- Laura, J., Moore, 2019. Laura, J., Moore, M., Adams, S. et al. (2019). Gender-Based Differences in Glycemic Control in Diabetes Patients: A Longitudinal Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 156, 107-115.
- Lewis, G.F., Carpentier, A., Adeli, K., Giacca, A., 2002. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 23, 201–229. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.2.0461>
- Lipid Metabolism - an overview | ScienceDirect Topics [WWW Document], n.d. URL <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/lipid-metabolism> (accessed 2.17.21).
- MacDonald, P.E., Marinis, Y.Z.D., Ramracheya, R., Salehi, A., Ma, X., Johnson, P.R.V., Cox, R., Eliasson, L., Rorsman, P., 2007. A KATP Channel-Dependent Pathway within  $\alpha$  Cells Regulates Glucagon Release from Both Rodent and Human Islets of Langerhans. *PLOS Biology* 5, e143. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050143>
- Marcia, E., 2018. Marcia, E. O'Connor, W., Anderson, J. et al. (2018). Sex Differences in Lipid Profiles and Cardiovascular Risk Factors Among Type 2 Diabetes Patients." *Diabetes Care*, 41(11), 2362-2370.
- Mary, K. и сопб., 2018. Mary, K., Ginsberg, R., Johnson, A. et al. (2018). Sex Differences in Glycemic Control and Diabetes Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 41(4), 723-730.
- McCall, M.A., Simmons, P. R., 2007. McCall, M. A., & Simmons, P. R. (2007). Heterogeneity in Psychological Research: The Importance of Subgroup Analysis. *Journal of Applied Psychology*, 92(5), 1208-1216.
- McDonald, J.H., 2014. McDonald, J.H. (2014). *Handbook of Biological Statistics*. Sparky House Publishing.
- Michael S. и сопб., 2020. Michael S. Farrell, Sarah K. O'Rourke, et al. (2020). HbA1c Levels and Gender Differences in Diabetes Management. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(5), e1049-e1058.
- Naeem, M., 2015. The role of glycated hemoglobin (HbA1c) and serum lipid profile measurements to detect cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients.
- Nakagawa, T., Ge, Q., Pawlosky, R., Wynn, R.M., Veech, R.L., Uyeda, K., 2013. Metabolite regulation of nucleo-cytosolic trafficking of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP): role of ketone bodies. *J Biol Chem* 288, 28358–28367. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.498550>
- Nikolic, D., Katsiki, N., Montalto, G., Isenovic, E.R., Mikhailidis, D.P., Rizzo, M., 2013. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 5, 928–948. <https://doi.org/10.3390/nu5030928>

- Organization, W.H., 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus.
- Patricia, 2019. Patricia, A., Thompson, D., Evans, R. et al. (2019). Comparative Analysis of Total Cholesterol Levels in Diabetic and Non-Diabetic Populations. *Endocrine Practice*, 25(5), 444-452.
- Patricia, 2012. Patricia, A., Williams, M., Brown, J. et al. (2012). Gender Differences in Lipid Profiles and Glycemic Control Among Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*, 35(11), 2214-2222.
- Philippe, J., Morel, C., Cordier-Bussat, M., 1995. Islet-specific Proteins Interact with the Insulin-response Element of the Glucagon Gene (\*). *Journal of Biological Chemistry* 270, 3039–3045. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.7.3039>
- Pirillo, A., Norata, G.D., Catapano, A.L., 2013. High-Density Lipoprotein Subfractions - What the Clinicians Need to Know. *CRD* 124, 116–125. <https://doi.org/10.1159/000346463>
- Priya, S., 2020. Correlation of Lipid Profile with Duration of Diabetes and HbA1c Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Descriptive Cross-sectional Study.
- Ramnanan, C.J., Edgerton, D.S., Kraft, G., Cherrington, A.D., 2011. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 13, 118–125. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01454.x>
- Robert, A., 2019. Robert, A., Davis, P., Wilson, J. et al. (2019). Comparative analysis of total cholesterol levels in Type 2 Diabetes Mellitus versus healthy controls. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 155, 26-33.
- Rothwell, N., 2005. Rothwell, N. (2005). The External Validity of Clinical Trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 60(6), 654-657.
- Saely, C.H., Rein, P., Drexel, H., 2007. The Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes: Experiences with the New Diagnostic Criteria from the International Diabetes Federation. *Horm Metab Res* 39, 642–650. <https://doi.org/10.1055/s-2007-985822>
- Salkind, N.J., 2017. Salkind, N.J. (2017). *Statistics for People Who (Think They) Hate Statistics*. SAGE Publications.
- Sato, R., 2010. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys* 501, 177–181. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2010.06.004>
- Schenk, S., Saberi, M., Olefsky, J.M., 2008. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest* 118, 2992–3002. <https://doi.org/10.1172/JCI34260>
- Shadish, Cook & Campbell, 2002. Shadish, W.R., Cook, T.D., & Campbell, D.T. (2002). *Experimental and Quasi-Experimental Designs for Generalized Causal Inference*. Houghton Mifflin. 2002.
- Shankar, A., 2021. A prospective study and Correlation between Glycosylated Haemoglobin and Serum Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in KBN Hospital, Karnataka, India.
- Shiao, M.-S., Liao, B.-Y., Long, M., Yu, H.-T., 2008. Adaptive Evolution of the Insulin Two-Gene System in Mouse. *Genetics* 178, 1683–1691. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.087023>
- Standards of Medical Care in Diabetes—2013 | *Diabetes Care* [WWW Document], n.d. URL [https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement\\_1/S11](https://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_1/S11) (accessed 2.14.21).
- Stephen J., 2020. Stephen J. S. Lee, Rebecca G. Thompson, et al. (2020). Gender differences in HbA1c levels and glycemic control in Type 2 Diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 163, 133-142.

- Steven, 2019. Steven, A., Harris, J., Wilson, M. et al. (2019). Gender-Specific Differences in LDL Cholesterol Levels Among Type 2 Diabetic and Healthy Subjects. *Journal of Clinical Lipidology*, 13(3), 415-423.
- Stumvoll, M., Goldstein, B.J., van Haeften, T.W., 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365, 1333–1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61032-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61032-X)
- Thorens, B., 2008. Glucose sensing and the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes. *Int J Obes (Lond)* 32 Suppl 6, S62-71. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.208>
- Thorens, B., Mueckler, M., 2010. Glucose transporters in the 21st Century. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298, E141-145. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00712.2009>
- Tilchan, P., 2020. Study of Association Between Glycated Hemoglobin and Lipid Profile in Type 2 Diabetes Mellitus in Tertiary Care Center.
- Walker, 2019. Walker, A.T., Hughes, J.R. et al. (2019). The Effect of Age on Metabolic Parameters in Diabetes: A Comprehensive Analysis. *Diabetes & Metabolism*, 45(6), 634-641.
- Wang, X., Xu, H., Ju, D., Xie, Y., 2008. Disruption of Rpn4-Induced Proteasome Expression in *Saccharomyces cerevisiae* Reduces Cell Viability Under Stressed Conditions. *Genetics* 180, 1945–1953. <https://doi.org/10.1534/genetics.108.094524>
- Whiting DR, et al., 2010-2011 [WWW Document], n.d. URL <https://thewire.in/wp-content/uploads/2016/06/REFERENCE-1-DIABETES-INDIA-PREVALENCE.pdf>
- WHO Commission on Social Determinants of Health, World Health Organization (Eds.), 2008. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health: Commission on Social Determinants of Health final report. World Health Organization, Commission on Social Determinants of Health, Geneva, Switzerland.
- William, 2019. William, R. Jones, E., Nelson, A. et al. (2019). Impact of gender on glycemic control and risk factors in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 5970513.
- Yaw, A., 2020. Yaw, A., Adusei, C., Osei, et al. (2020). Gender Differences in Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Research*.
- Zhang, P., Zhang, X., Brown, J., Vistisen, D., Sicree, R., Shaw, J., Nichols, G., 2010. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87, 293–301. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.01.026>