

**ОБЗОРИ
REVIEWS**
**ПРЕДИАБЕТ И ПРЕДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ –
ЕТИОЛОГИЧНИ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ МЕХАНИЗМИ**
С. Начева¹, Ю. Петрова¹ и З. Каменов²
¹Клиника по нервни болести, УМБАЛ "Александровска" – София

²Клиника по ендокринология, УМБАЛ "Александровска" – София

**PREDIABETES AND PREDIABETIC NEUROPATHY –
ETIOLOGY AND PATHOGENETIC MECHANISMS**
S. Nacheva¹, Yu. Petrova¹ and Z. Kamenov²
¹Neurology Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Alexandrovska" – Sofia

²Endocrinology Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Alexandrovska" – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Диабетната полиневропатия остава хроничен проблем на голяма част от българската популация въпреки решенията за лечение, които предлага патогенетичният подход към избор на медикаменти. Макар че в голям процент от случаите при тези пациенти първите оплаквания, сочещи към полиневритна увреда, са се появили в сравнително ранен етап от еволюцията на гликемичната дисрегулация, диагнозата бива поставена в прекалено напреднала фаза на увреждане, когато дори най-агресивната стратегия за лечение трудно постига някакъв резултат. Затова е необходимо да се насочи вниманието към ранните фази на гликемичното нарушение – нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно, и ранните патогенетични механизми на все още обратима увреда на периферните нерви, както и кои компоненти на периферната нервна система се увреждат първи при тях. Това дава надежда за успешно лечение на предиабетната невропатия и превенция на тежките инвалидизиращи последствия от нея.</p> <p>предиабетна невропатия, нарушен глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, патогенеза, диагностични критерии, оксидативен стрес, хипергликемия, захарен диабет тип 2</p> <p><i>Д-р С. Начева, Клиника по нервни болести, УМБАЛ „Александровска“, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Diabetic neuropathy remains a serious problem in a large part of the Bulgarian population, despite the fact that there is logical pathogenetic solution in choosing a medication. Although in many cases the first symptoms of polyneuropathy occur on early stage in glycemic dysregulation, the condition is diagnosed at the overly advanced stage of impairment, when even the most aggressive treatment strategy can hardly bring any improvement. The logical solution is to focus our attention on the early stages of glycemic impairment – impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose, early pathogenetic mechanisms of the reversible damage of the peripheral nerves and determination of components of the peripheral nervous system, which suffer first. This gives a hope for possible successful treatment of prediabetic neuropathy and prevention of its severe disabling complications.</p> <p>prediabetic neuropathy, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose, pathogenesis, diagnostic criteria, oxidative stress, hyperglycemia, diabetes type 2</p> <p><i>S. Nacheva, M.D., Neurology Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment "Alexandrovska", 1, Sv. G. Sofiyski Str., Bg – 1431 Sofia</i></p>

ПРЕДИАБЕТ – МЕЖДУ НОРМАЛНАТА ГЛИКЕМИЯ И ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

Предиабетът (нарушен глюкозен толеранс – НГТ, и нарушена гликемия на гладно – НГГ) представлява по-скоро етап от еволюцията на нарушения глюкозен метаболизъм, отколкото отделна клинична единица, междинно състояние и рисков фактор, предшестваш развитието, но не задължително водещ до захарен диабет. Той е повишен риск за диабет, както и за възникване на сърдечно-съдови и микросъдови усложнения [4]. През 2010 г. след натрупването на многобройни биологични и епидемиологични доказателства е препоръчано като допълнителен диагностичен критерий за ЗД – нива на гликиран хемоглобин A1c (HbA1c), равни или надвишаващи приетата прагова стойност от 6.5%. Индивиди с нива на HbA1c между 5.7% и 6.4% се считат от ADA (American Diabetes Association) за носещи повишен риск за развитие на ЗД.

Диагностични критерии за предиабет (ADA 2013)

Клиничнолабораторни критерии	Нарушена гликемия на гладно	Нарушен глюкозен толеранс
Концентрация на глюкоза в серума	5.6-6.9 mmol/L	На 120-ата min след ОГТТ със 75 g глюкоза – 7.8-11.0 mmol/L
Гликиран хемоглобин (HbA1c)		5.7-6.4%

*ОГТТ – орален глюкозотолерансен тест

В България се използват показателите, приети от СЗО през 1998 г., при които нивата на венозна плазмена глюкоза са 6.1-6.9 mmol/L, а на 2-рия час от 75 g ОГТТ – 7.8-11.0 mmol/L.

Епидемиология на предиабета. Тъй като НГГ и НГТ не са метаболитно еднозначни, съществува разлика в честотата на пациентите, имащи едното или другото нарушение. В тази насока има много ограничено припокриване между двете категории – множеството пациенти с НГТ нямат НГГ, а преобладаващата част от пациентите с НГГ нямат НГТ. Оттук идва и терминологията "изолиран" НГТ и "изолирана" НГГ. Те характеризират различни сегменти от популацията с нарушена глюкозна регулация [24].

Най-силното доказателство дават анализите на две изследователски групи DECODE [9, 10] и DECODA [8, 42], които включват данни респективно от 13 европейски и 11 азиатски държави. Най-значимата разлика е, че НГГ е по-честа при мъже, отколкото при жени във всички възрастови групи (типично с 1.5-3 пъти по-голяма честота) и 7 или 8 пъти по-висока при европейци от 50 до 70 год. Противоположно на

това, заболяемостта от НГТ е по-висока при жените, отколкото при мъжете във всички възрастови групи, освен тези над 60 год. в азиатската популация и над 80 год. в европейската. Тези разлики са с по-малка статистическа значимост, в сравнение с разликите за НГГ и са от значение само за европейците между 30 и 39 год. и между 70 и 79 год. Заболяемостта от НГТ е с тенденция да нараства при всяка следваща възрастова група, но тази на НГГ поддържа платовидно ниво в средна възраст, по-специално при европейските мъже, и намалява в по-високите възрастови групи [55].

НГГ и НГТ – ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ЗА ЗАПЛАХА

Етиопатогенеза на предиабета. Основните научни дискусии относно разликата между НГГ и НГТ е дали те представят фундаментално различни патофизиологични процеси. Настоящите разбирания за патофизиологията на диабета предполагат, че прогресията на предиабета до ЗД2 се направлява от два процеса: намаляване на периферната инсулинова чувствителност и нарушена функция и евентуално изтощаване на бета-клетките [41]. На пръв поглед изглежда логично да се приеме, че тези два процеса корелират с глюкозните категории НГГ и НГТ, използвайки НГГ като сурогатен маркер за хронична инсулинова резистентност и НГТ – за бета-клетъчна дисфункция. Въпреки това тази концепция не е подкрепена от физиологията и всъщност двата процеса се развиват паралелно по време на прогресирането до ЗД2. Изглежда, че и НГГ, и НГТ демонстрират черти и на двете нарушения – инсулинова резистентност и нарушена инсулинова секреция, но в различна степен. Дали клинични категории като НГГ и НГТ могат да бъдат използвани адекватно за разграничаване пациенти с преобладаваща бета-клетъчна дисфункция от тези с инсулинова резистентност, тепърва ще бъде обсъждано. Засага разликата в патофизиологията на НГГ и НГТ не е достатъчно изяснена, за да осигури точна категоризация за изследователски цели и в момента тази асоциация има ограничено практическо приложение [39]. Етиологията на тези две основни нарушения се базира на генетични дефекти, вероятно множествени, с непълна пенетрантност. Те се унаследяват като "предразположения" към развитие на заболяването, които в съчетание с фактори на околната среда могат да доведат до развитието му. При полигенните модели групите от гени са различни за различните популации, дори подгрупи, т.е. налице е генетична хетерогенност. Моногенни форми са относително редки, независещи от фактори на

околната среда и ранна изява на заболяването [2]. На този етап са описани сравнително малък брой генетични мутации, първата открита е MODY (maturity-onset diabetes of the young). До момента са открити няколко различни мутации (MODY1 – 20 хромозома, MODY2 – 7 хромозома, MODY3-12 хромозома, MODY4, MODY5) свързани в повечето случаи с различни хепатални нуклеарни фактори (HNF), автозомно-доминантно унаследяване и незначителни разлики в клиничните прояви [36]. Установено е, че ниското тегло при раждане предразполага към ЗД2 [20]. Предполага се, че по време на вътреутробното развитие в тези случаи има повишена симпатикова активност, а белтъчният глад или дефицитът на определена аминокиселина вероятно играят роля в патогенезата на нарушената бета-клетъчна функция, която не може да посрещне повишените инсулинови нужди. Регулацията на постпрандиалната глюкоза зависи от стимулирането на инсулиновата секреция с последващо потискане на чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза, както и повишаване на глюкозния захват в периферните тъкани. Ефектът на инсулина е по-съществен по отношение потискане на чернодробната продукция на глюкоза и мускулния глюкозен захват, отколкото самата хипергликемия. Плазмената глюкоза на гладно зависи от чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза, базалните инсулинови нива, инсулиновата чувствителност и степента и продължителността на прандиалната гликемия. Повишената плазмена глюкоза на гладно, дължаща се на ексцесивна чернодробна продукция по време на сън, вероятно е една от причините за засилване на дневната хипергликемия. Инсулиновата резистентност е налице тогава, когато биологичният ефект на инсулина е по-малък от нормалния и е недостатъчен за осъществяване на глюкозната утилизация в скелетната мускулатура и за потискане на ендогенната глюкозна продукция, най-вече в черния дроб. Комбинацията от засилена глюконеогенеза и хиперинсулинемията на гладно илюстрира инсулиновата резистентност. Тя показва силна връзка със затлъстяването по няколко механизма. Основният от тях е отслабване на инсулиновото действие от секретиранияте от адипоцитите хормони, цитокини и метаболити – свободни мастни киселини, лептин, интерлевкин-6 (ИЛ-6). Свободните мастни киселини потискат глюкозния транспорт и фосфорилиране, последвани от намаляване разграждането на глюкозата и синтеза на гликоген, повишена секреция на апо-В. Те заедно с ИЛ-6, тумор-некротизиращия фактор-алфа (ТНФ- α) имат негативен ефект върху сигналната каскада

на инсулина. ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β стимулират развитието на островно възпаление в панкреаса, което в краткосрочен план допринася за увеличената бета-клетъчна маса и функция, но с напредване на времето хроничното възпаление води до фиброза, натрупване на амилоидни отлагания и ЗД2 [3]. Важно е да се отбележи, че въпреки силната връзка между инсулиновата резистентност и обезитета в 20% от случаите на пациенти с инсулинова резистентност, тя не се съпътства от затлъстяване. По същия начин не при всички случаи на обезитет се наблюдава инсулинова резистентност. Ако при даден пациент има инсулинова резистентност, за въпросния възприемчив индивид може да важи едната от двете възможности: пациентът има или генетично програмирани нормални бета-клетки, или абнормни бета-клетки. Ако пациентът има нормална бета-клетъчна функция, той през целия си живот ще компенсира своята хиперинсулинемия и на практика ще остане нормогликемичен. Такива пациенти имат метаболитен синдром, който се счита за предиабетна фаза. Те не повишават стойността на плазмената глюкоза, защото техните бета-клетки могат да компенсират инсулиновата им резистентност. На този етап, ако се проведе ОГТТ, много от тези пациенти няма да имат нормални стойности на плазмена глюкоза, т. е. те ще имат НГТ. Но ако бета-клетките на пациента са генетично програмирани да функционират абнормно, те няма да могат да компенсират инсулиновата резистентност. Този пациент ще развие релативен инсулинов дефицит, хипергликемия и евентуално ЗД2. Доказано е, че само при 20-25% от рисковите за ЗД2 пациенти, които имат нормална бета-клетъчна функция, тя ще премине в абнормна. Това означава, че около 80% от популацията в риск от развитие на ЗД2 преживява с нормални нива на плазмената глюкоза [24].

ИДИОПАТИЧНА ПЕРИФЕРНА НЕВРОПАТИЯ... ИЛИ НЕ

Невропатията е често усложнение на хроничната хипергликемия: болестност при пациенти с диабет – 45-60%, и при повече от половината от тях, проследени във времето, клинични симптоми на невропатия се развиват в рамките на 25 години от поставянето на диагнозата ЗД2 [14]. Рутинни ЕМГ изследвания демонстрират дифузна периферна аксонална увреда при 10-18% от пациентите по време на поставяне на диагнозата ЗД [30], което предполага, че нервната увреда може да предшества развитието на други симптоми на диабета. Концепцията, че

невропатията може да бъде първият клиничен признак на продължителна хипергликемия, е предложена от Макс Еленберг преди повече от 40 години, но остава противоречива [15]. Описват се първите методични проспективни скрининги на пациенти с идиопатична невропатия с двучасов ОГТТ. Посредством критериите на ADA от 1997 г. е установено, че 34% от пациентите, диагностицирани с невропатия, и 50% от тези, тествани с ОГТТ, имат НГТ и никаква друга причина за нея. Чрез сравняване в най-големите скринингови групи в неподбрана популация, честотата на НГТ е 11.2% за индивиди на 50-59-годишна възраст и достига върхови стойности до 14.2% за индивиди на възраст 60-75 год. По-малки проучвания докладват за подобни честоти на НГТ. Тези резултати установяват значими статистически връзки между НГТ и невропатията. Повечето пациенти с НГТ имат дистална сензорна невропатия, често придружена от невропатна болка – симптом, характерен и за ранната/субклинична полиневропатия. Всички тези данни предполагат възможна причинно-следствена връзка между "скромния" дефект в глюкозния метаболизъм, който може да бъде идентифициран чрез двучасовия ОГТТ и сензорната невропатия. Допълнителни епидемиологични данни подкрепят връзката на НГТ с невропатията. Срезово проучване, използващо комбинация от физикален преглед, насочена анамнеза и доказано с изследване на прага на вибрационната чувствителност, открива невропатия при 26% от 279 пациенти с диабет, 11.2% от 89 пациенти с НГТ, и само 3.9% от 577 съвпадащи по възраст здрави контроли [17]. По подобен начин малко проучване открива вагусна дизавтономия в статистически по-големи групи пациенти с НГТ, отколкото при съвпадащи по възраст нормални контролни лица [44]. Въпреки това други малки проучвания, използващи други критерии за НГТ и диабет, докладват за липса на по-значима взаимовръзка между НГТ и периферната невропатия в сравнение с контролите [16, 52]. НГТ и ЗД2 формират континуум на нарушена глюкозна регулация. НГТ е асоцииран със синдрома на инсулинова резистентност, хиперинсулинемията, хиперлипидемията и артериалната хипертония и е потенциален рисков фактор за сърдечно-съдови и периферносъдови оклузивни заболявания, независимо от риска, който представлява за развитието на ЗД2. Прогресията на НГТ е бавна – изявен ЗД се развива само при 20-35% от пациентите с НГТ през последващия 5-годишен период [54].

НЕВРОПАТИЯ ПРИ НГТ – ПОСТПРАНДИАЛНАТА ХИПЕРГЛИКЕМИЯ ЛИ Е ГЛАВНИЯТ ВИНОВНИК

Постоянно се натрупват нови доказателства в подкрепа на взаимната връзка между периферната невропатия и НГТ. Ключовият фактор в патогенезата на невропатията при НГТ е постпрандиалната хипергликемия, която отключва повишен оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, активация на протеинкиназа С и на полиоловия път, водещи до нарушен невронален метаболизъм и ДНК увреда. Други патогенетични фактори включват дислипидемията и метаболитния синдром [38].

Хипергликемия. В реалния живот хора с НГТ могат да развият преходна, краткотрайна хипергликемия, основно в постпрандиалната фаза, но това се повтаря многократно [53]. Вече има повече от достатъчно експериментални и клинични доказателства, че острата транзиторна хипергликемия може да генерира оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, които накрая на невронално ниво водят до нарушена митохондриална функция, разстроено клетъчно метаболизъм и директно ДНК увреждане [13, 37]. Когато хипергликемията стане хронична, нейното увреждащо действие е усилено от активацията на протеинкиназа С и полиоловия път, които водят до по-нататъшно невронално увреждане [37]. Тези процеси вземат превес над антиоксидантните механизми на клетките и резултатът е оксидативен стрес и проинфламаторни промени в тъканите [27]. Ефикасността на антиоксидантното лечение за корекцията на ДН при животински модели и хора в някои проучвания подкрепят тази гледна точка [29].

Оксидативен стрес. При експериментални животни с диабет уврежданията от оксидативния стрес се развиват паралелно за всички главни клетъчни елементи на периферната нервна система. Увредата на глиалните клетки е отговорна за демиелинизиращия компонент на ДН, който може да обясни намаляването на скоростта на провеждане на акционните потенциали и манифестацията на невропатната болка при това заболяване. Оксидативният стрес в невроните може да бъде отговорен за аксопатията, нарушения регенеративен капацитет на аксоните и негативните симптоми на ДН. Увредата на глиалните клетки повлиява нервния тропизъм, спомагайки за прогресирането на невроналните дефекти. В допълнение оксидативният стрес и нарушената продукция на азотен оксид от ендотела на епи- и ендоневралните кръвоносни съдове водят до нарушение на ендоневралната кръвна циркулация и хипоксия, увеличавайки и ускорявайки директния ефект на

хипергликемията върху глиалните клетки и невроните. Оксидативният стрес играе проинфламаторна роля, което се отразява върху продукцията на цитокини от глиалните клетки и провокира натрупването на ефекторните клетки на имунната система в увреденият тъкан. Това може да е друг важен компонент на патогенезата и прогреса на ДН. Тези данни способстват обяснението на еволюцията до ДН – една разширена гледна точка върху гликемичната хипотеза [56]. Вероятно най-атраактивният аспект на такъв поглед върху патогенезата на ДН е, че докато предлага обединен триггерен механизъм (хипергликемията и оксидативния стрес) за всички симптоми на ДН, той все пак оставя достатъчно място за размисъл кое от двете играе основна роля в патогенезата на полиневропатията [19, 40, 46].

Инсулинова концентрация в кръвната плазма. Поради нарушената базална секреция на инсулин при тип 2 диабет по-голямото нарастване на болестността от ДН в тази популация е по споменатите механизми. При 10-годишно проучване на еволюцията на пациенти със ЗД2 е установено, че намаленият серумен инсулин и увеличената концентрация на кръвна глюкоза са независими предвестници на ДН [31]. Въпреки това при ранния ЗД2 и предиабета има компенсаторна хиперинсулинемия [47]. Независимо от нея много тип 2 предиабетни пациенти развиват ДН [45, 48]. Това наблюдение предполага, че в условията на невропатен изход значението на инсулиновата резистентност може да се приравни на инсулинопенията. То също предполага, че повишената продукция на инсулин може да не успее да компенсира наличната инсулинова резистентност на ПНС. Глюкозата е основно гориво за невроните от ПНС и ЦНС. Все пак, за разлика от това в главните таргетни тъкани за инсулиновата регулация, приемът на глюкоза в нервната тъкан е инсулинонезависим процес. Следователно елементарното обяснение за невралните ефекти на инсулина като регулатор на снабдяването с енергия не изглежда приложимо. Трябва да има някаква друга роля на инсулиновите рецептори в нервната система. Инсулинът определено има невротрофични функции. Той стимулира растежа на неврона, включен е в периферната нервна регенерация и е необходим за оцеляването на симпатиковите неврони [50]. Тези ефекти вероятно са много важни за регенерацията, която е потисната при хроничната ДН. За бързо възникващия диабет възможностите за инсулинова регулация на взаимоотношенията неврон-глия, съдовия пермеабилитет и функцията на ноцицептивните

основни аферентни неврони може да бъде от важно значение [50]. Изразеният селективен ефект на инсулина върху ендоневроналния кръвен ток (намалява) беше демонстриран и при животински модели [28]. Инсулинът директно регулира акционните потенциали на вътрешната митохондриална мембрана в невроните и може да повлияе върху оксидативното фосфорилиране [22]. Той още супресира експресията на NADPH оксидазата и контролира експресията на Nf-кВ и е свързан с възпалителните реакции [7, 35]. Всъщност антиинфламаторните ефекти на инсулина са известни още от откриването на ползите от инсулиноterapia при системните възпалителни отговори към травма или бактериална инфекция [25]. Инсулиновото сигнализиране е свързано с регулацията на натриево-калиева помпа (Na/K-ATPase) и ендотелната продукция на азотен окис (NO) [49]. Тези данни предполагат, че инсулинопенията има потенциала да предизвика същите или подобни невропатни ефекти, които преди са приписвани единствено на хипергликемията [11].

С-пептид. С-пептидът няма хипогликемизираща функция, но стимулира намалената функция на Na/K-ATP-аза и засилва активността на ендотелната NOS, с което ограничава невралната и съдова дисфункция [1].

Инсулиноподобни растежни фактори (ИРФ). Те се произвеждат в бъбреците, гръбначния мозък, скелетните мускули и периферната глия. Подобно на нервния растежен фактор притежават множествени невротрофични функции, включващи контрол върху невронното оцеляване, растежа на неврона и регенерацията му и експресията на гени, кодиращи аксонални цитоскелетни протеини (тубулини и неврофиламенти) [23]. Интересното е, че ИРФ-I, изглежда, е включен в регулацията на резистентността към оксидативния стрес [21]. ИРФ действат основно чрез специфични рецептори, но след като се намират в циркулацията в 100 пъти по-големи концентрации в сравнение с инсулина, те могат също да свързват и активират инсулиновите рецептори, имитирайки някои, но не всички ефекти на инсулина [12, 18, 43]. Това може да бъде важно, поради факта че в периферните нерви ИРФ-I-рецептори се намират в близост с инсулиновите рецептори в сензорните неврони [6, 26] и швановите клетки [5] и голяма фракция от тях най-вероятно са хибриди, съставени от протеинови субединици от двете ИР-А (инсулинов рецептор-А) и ИРФ-I рецептори [34, 51]. Тези хибридни ИР/ИРФ рецептори имат много по-висок афинитет към ИРФ-I, отколкото към инсулина [33]. В допълнение дефектът на ИРФ или ИРФ-рецепторна експресия могат също да допри-

несат за патогенезата на ранните симптоми на НП както директно, така и чрез модулацията на инсулиновата продукция или невралната чувствителност към него [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все още е трудно да се посочи в кой момент и кой тригер задейства първи патогенетичната каскада, водеща от възникването на предиабетна невропатия до развитието на ДН. Това не значи, че предиабетът и неврологичното му усложнение не трябва да се търсят насочено. Ранната интервенция на етап предиабет може да означава един по-пълноценен и свободен от тежките хронични усложнения на ЗДЖ живот за нашите пациенти.

Библиография

- Каменов, З. Диабетна невропатия. С., 2006, 119.
- Каменов, З. Медикаментозно лечение на захарния диабет тип 2. С., 2011, 43-44.
- Каменов, З. Медикаментозно лечение на захарния диабет тип 2. С., 2011, 45-54.
- Buysschaert, M. et M. Bergman. Definition of Prediabetes. *Med Clin N Am*. 2011; 95:289-297.
- Cheng, H. L., A. Randolph, D. Yee et al. Characterization of insulin-like growth factor-I and its receptor and binding proteins in transected nerves and cultured Schwann cells. *J Neurochem*. 1996; 66: 525-536.
- Craner, M. J., J. P. Klein, J. A. Black et S. G. Waxman. Preferential expression of IGF-I in small DRG neurons and down-regulation following injury. *Neuroreport*. 2002; 13: 1649-1652.
- Dandona, P., P. Mohanty, A. Chaudhuri et al. Insulin infusion in acute illness. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2069-2072.
- DECODE Study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1770-1780.
- DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Will new diagnostic criteria for mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *Br Med J*. 1998; 317: 371-375.
- DECODE Study Group. Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. 37th Annual meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, Oxford. *Diabetes Care*. 2003; 26:61-69.
- Dobretsov, M., D. Romanovsky et J. R. Stimers. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanis. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 175-191.
- Dupont, J., J. Khan, B. H. Qu et al. Insulin and IGF-1 induce different patterns of gene expression in mouse fibroblast NIH-3T3 cells: identification by cDNA microarray analysis. *Endocrinology* 2001; 142: 4969-4975.
- Dyck, P. J., V. M. Clark, C. J. Overland et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: The OC IG Survey. *Diabetes Care*. 2012; 35: 584-591.
- Dyck, P. J., K. M. Kratz, J. L. Karnes et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993; 43: 817- 824.
- Ellenberg, M. Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes. *Ann Intern Med*. 1958; 49: 620-631.
- Eriksson, K. F., H. Nilsson, F. Lindgarde et al. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. *Diabet Med*. 1994; 11: 279-285.
- Franklin, G. M., L. Kahn, J. Marshall et R. Hamman. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol*. 1990; 13: 633-643.
- Frasca, F., G. Pandini, P. Scalia et al. Insulin receptor isoform A, a newly recognized, high-affinity insulin-like growth factor II receptor in fetal and cancer cells. *Mol Cell Biol*. 1999; 19: 3278-3288.
- Greene, D. A., M. J. Stevens, I. Obrosova et E. L. Feldman. Glucose-induced oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 1999; 375: 217-223.
- Hales, C. N. et D. J. P. Barker. Type 2 diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992; 35: 595-601.
- Holzenberger, M., J. Dupont, B. Ducos et al. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature*. 2003; 421:182-187.
- Huang, T. J., S. A. Price, L. Chilton et al. Insulin prevents depolarization of the mitochondrial inner membrane in sensory neurons of type 1 diabetic rats in the presence of sustained hyperglycemia. *Diabetes*. 2003; 52: 2129-2136.
- Ishii, DN. Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Brain Res Brain Res Rev*. 1995; 20:47-67.
- Jali, M. V. "Prediabetes" – Early detection and intervention augsburg Surveys S2 and S3 *Medicine Update*. 2008; 18: 633-644.
- Jeschke, M. G., R. Einspanier, D. Klein et al. Insulin attenuates the systemic inflammatory response to thermal trauma. *Mol Med*. 2002; 8: 443-450.
- Karagiannis, S. N., R. H. King et P. Thomas K. Colocalisation of insulin and IGF-1 receptors in cultured rat sensory and sympathetic ganglion cells. *J Anat*. 1997; 191: 431-440.
- Kellogg, A. P. et R. Pop-Busui. Peripheral nerve dysfunction in experimental diabetes is mediated by cyclooxygenase-2 and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2005; 7: 1521-1529.
- Kihara, M., P. J. Zollman, I. L. Smithson et al. Hypoxic effect of exogenous insulin on normal and diabetic peripheral nerve. *Am J Physiol*. 1994; 266: 980-985.
- Kishi, Y., J. D. Schmelzer, J. K. Yao et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 1999; 48: 2045-2051.
- Lehtinen, J. M., M. Uusitupa, O. Siitonen et K. Pyorala. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. *Diabetes*. 1989; 38: 1308-1313.
- Maritim, A. C., R. A. Sanders, J. B. 3rd Watkins. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003; 17: 24-38.
- Dobretsov, M., D. Romanovsky et J. R. Stimers. Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanis, *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 175-191.
- Moxham, C. P., V. Duronio et S. Jacobs. Insulin-like growth factor I receptor beta-subunit heterogeneity. Evidence for hybrid tetramers composed of insulin-like growth factor I and insulin receptor heterodimers. *J Biol Chem*. 1989; 264: 13238-13244.
- Near, S. L., L. R. Whalen, J. A. Miller et al. Insulin-like growth factor II stimulates motor nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 11716-11720.
- Nedrebo, T., T. V. Karlsen, G. S. Salvesen et al. A novel function of insulin in rat dermis. *J Physiol*. 2004; 559: 583-591.
- Neel, J. Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet*. 1962; 4: 353-362.
- Papanas, N., A. I. Vinik et D. Ziegler. Neuropathy in prediabetes: Does the clock start ticking early? *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7: 682-690.

38. Papanas, N. et D. Ziegler. Peripheral Neuropathy in Impaired Glucose Tolerance: Is postprandial hyperglycemia the main culprit? *Gerontology*. 2012; 59: 193-198.
39. Petersen, J. et D. McGuire. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose – a review of diagnosis, clinical implications and management, *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2005; 2: 9-15.
40. Petersen, M. et R. H. LaMotte. Relationships between capsaicin sensitivity of mammalian sensory neurons, cell size and type of voltage gated Ca-currents. *Brain Res*. 1991; 561: 20-26.
41. Polonsky, K., J. Sturis et G. Bell. Non-insulin dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med*. 1996; 334: 777-783.
42. Qiao, Q., J. Tuomilehto, K. Borch-Johnsen et al. Comparison of the fasting and the 2-hour glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia*. 2000; 43: 1470-1475.
43. Rajkumar, K., M. Krsek, S. T. Dheen et al. Impaired glucose homeostasis in insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996; 98: 1818-1825.
44. Rezende, K. F., A. Melo, J. Pousada et al. Autonomic neuropathyn in patients with impaired glucose tolerance. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1997; 55: 703-711.
45. Russell, J. W. et E. L. Feldman. Impaired glucose tolerance-does it cause neuropathy? *Muscle Nerve*. 2001; 24: 1109-1112.
46. Schmeichel, A. M., J. D. Schmelzer et P. A. Low. Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2003; 52: 165-171.
47. Singleton, J. R., A. G. Smith et M. B. Bromberg. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1448-1453.
48. Singleton, J. R., A. G. Smith, J. Russell et E. L. Feldman. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy. *Curr Treat Options Neurol*. 2005; 7: 33-42.
49. Steinberg, H. O., G. Brechtel, A. Johnson et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1172-1179.
50. Sugimoto, K., Y. Murakawa et A. A. Sima. Diabetic neuropathy – a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16: 408-433.
51. Sugimoto, K., Y. Murakawa, W. Zhang et al. Insulin receptor in rat peripheral nerve: its localization and alternatively spliced isoforms. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000; 16: 354-363.
52. Suzuki, K. Neurological disorders associated with impaired glucose tolerance. *Nihon Rinsho*. 1996; 54: 2704-2708.
53. Tabák, A. G., C. Herder, W. Rathmann et al. Prediabetes: A high-risk state for diabetic development. *Lancet*. 2012; 379: 2279-2290.
54. The Diabetes Prevention Program Research Group. The Diabetes Prevention Program: design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22: 623-634.
55. Unwin, N., J. Shaw, P. Zimmet et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention, International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop. 2001. *Stoke Poges. Diabetic Medicine*. 2002; 19:708-723.
56. Zierler, K. Whole body glucose metabolism. *Am J Physiol*. 1999; 276: 409-426.

Постъпил за печат на 9 март 2015 г.