

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
КЛИНИКА ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА”

Доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева

**МИКРО- МАКРОВАСКУЛАРНИ УСЛОЖНЕНИЯ НА
ЗАХАРНИЯ ДИАБЕТ ПРИ ПАЦИЕНТИ С РАННИ
НАРУШЕНИЯ ВЪВ ВЪГЛЕХИДРАТНАТА ОБМЯНА**

ДИСЕРТАЦИЯ

за присъждане на научна степен “доктор на медицинските науки”

София

С Ъ Д Ъ Р Ж А Н И Е

ВЪВЕДЕНИЕ	6
ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
Механизъм на развитие на въглехидратните нарушения	7
Затлъстяване	7
Инсулинова резистентност	14
Нарушена инсулинова секреция	18
Спектър на въглехидратните нарушения	20
Хронични усложнения на захарния диабет	32
Микроваскуларни усложнения	34
Макроваскуларни усложнения	55
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	68
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	69
РЕЗУЛТАТИ	89
Класически сърдечно-съдови рискови фактори	89
Макроваскуларни усложнения	100
Микроваскуларни усложнения	107
Други свързани коморбидности	114
Нови маркери за съдов риск	120
Проспективно проучване	139
ОБСЪЖДАНЕ	144
ОБОБЩЕНИЕ	210
ИЗВОДИ	212
СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ	214
СТАТИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА	216
КНИГОПИС	218

Списък с използваните съкращения

ДН – диабетна невропатия
ЗД1 – захарен диабет тип 1
ЗД2 – захарен диабет тип 2
ИБС – исхемична болест на сърцето
ИР – инсулинова резистентност
ИРИ – имунореактивен инсулин
ИТМ - индекс на телесна маса
КАН – кардиална автономна невропатия
КЗГ – кръвна захар на гладно
МС – метаболитен синдром
НАСБ - неалкохолната стеатозна болест
НАСХ - неалкохолен стеатохепатит
НГГ - нарушена гликемия на гладно
НГТ – нарушен глюкозен толеранс
ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест
ОПГ - Остеопротегерин
ОСА – обструктивна сънна апнея
СМК – свободни мастни киселини
ССЗ – сърдечно-съдово заболяване
ХБЗ – хронично бъбречно заболяване
АВІ – Ankle-Brachial Index (индекс глезен/мишница)
АBSI - body shape index
АCR – отношение албумин/креатинин
АGEs - крайни продукти на неензимното гликиране
АІP - Atherogenic index of plasma
ВRI - body roundness index
СІMT - дебелина на интима медиа на а. каротис комунис
еGFR – изчислена стойност на гломерулна филтрация
ЕСC - електрохимична кожна проводимост
FGF23- Fibroblast growth factor 23
FLI - Fatty liver index
HbA1c – гликиран хемоглобин

HOMA-IR - Homeostasis model assessment
HRV - heart rate variability (вариабилност на сърдечната честота)
HRVi - Интеграл на плътността на хистограмата на RR интервалите, разделен на нейната височина
ICAM-1 - Intercellular Adhesion Molecule 1
IENFD –Intraepidermal Nerve Fiber Density
LAP - Lipid accumulation product
MCP-1 – моноцит хемоатрактантен протеин
METS-IR - Metabolic score for insulin resistance
NAFLD-LFS - NAFLD liver fat score
NDS - Скор за диабетна невропатия
NO – азотен окис
ODI - Oxygen Desaturation Index (индекс на кислородна десатурация)
PAI-1 - плазминоген активатор инхибитор 1
PNN50 - Процент на последователни RR интервали с разлика > 50ms
PON-1 Пароксоназа-1
QSART - quantitative sudomotor axon reflex test
QUICKI - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RAGE –рецептор за крайни продукти на неензимното гликиране
RBP4 - Ретинол-свързващ протеин 4
RHI -Reactive Hyperemia Index
RMSSD - Средната разлика между последователни RR интервали
RR50 - Брой RR интервали за определен период, където разликата между последователните RR интервали надхвърля 50 ms
sCD40L – разтворима форма на CD40 ligand
SCFA - късо-верижни мастни киселини
SDRR/SDNN - Стандартно отклонение на RR интервалите
SeP - селенопротеин P
sRAGE – разтворима форма на рецептора за крайни продукти на неензимното гликиране
TXNIP - Thioredoxin-interacting protein
VAI - visceral adiposity index
VEGF-A - Vascular endothelial growth factor A
VEGF-R1- Vascular endothelial growth factor receptor 1

VEGF-R2 - Vascular endothelial growth factor receptor 2

VEGF-R3- Vascular endothelial growth factor receptor 3

VPT - VibrationPerceptionThreshold

WC - обиколка на талията

WHR – отношение талия/ханш

WHtR – отношение талия/ръст

WWI - weight-adjusted-waist index

ВЪВЕДЕНИЕ

Предиабетът представлява метаболитно състояние, което заема междинно място между нормалната глюкозна хомеостаза и захарния диабет и е свързано с повишен риск от развитието на захарен диабет. Критериите, които поставят границите между нормалните стойности, нарушената гликемия на гладно, нарушения глюкозен толеранс и захарния диабет, се базират на изчисления на прага, над който се изявяват усложненията на диабета. Напоследък става ясно обаче, че диабетните усложнения вероятно започват развитието си в по-ранни фази от нарушената глюкозна хомеостаза, тъй като микроваскуларните увреждания в много случаи са налице при поставянето на диагнозата диабет. Идентифицирането на субклинични промени в макро- и микросъдовата функция при пациенти без изявен захарен диабет представлява интерес с оглед на възможностите за по-ранно терапевтично повлияване. Новите маркери за микро- и макроваскуларен риск могат да подпомогнат оценката на риска при пациенти с предиабет.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Механизъм на развитие на въглехидратните нарушения

Развитието на нарушенията във въглехидратната обмяна се определя от комбинация от фактори (наследственост, затлъстяване, намалена физическа активност и др.

Затлъстяване

Затлъстяването се дефинира като повишен индекс на телесната маса (ИТМ), изчислен като теглото/ръста² (кг/м²) и клинично най-често се извява с увеличено количество абдоминална мастна тъкан. За затлъстяването и инсулиновата резистентност допринасят множество фактори, вкл. биохимични, генетични, културални и психологични. Най-общо, от физиологична гледна точка, черният дроб, мускулите и мастната тъкан контролират телесното тегло и кръвната захар като натрупват гликоген и триглицериди и освобождават глюкоза и свободни мастни киселини в циркулацията [Watson R. 2015].

Редица проучвания демонстрират тясната връзка, която съществува между мастната маса и риска от развитие на захарен диабет. В един анализ на относителния принос на различните степени на наднормено тегло и затлъстяване за честотата на захарния диабет между 1976–1980 и 2000–2004 в САЩ се оказва, че повишението на честотата на ЗД от 5.08% на 8.83% се дължи до голяма степен на повишената честота на затлъстяването [Gregg E. 2007].

Трябва да се отбележи, че за разлика от други свързани със затлъстяването метаболитни нарушения, **рискът от развитие на захарен диабет вече е повишен в горната област на нормата на ИТМ**. Това е установено както при мъже, така и при жени. В проспективното проучване Nurses' Health Study жените в горната област на нормата на ИТМ (23.0–24.9 kg/m²) имат 4 до 5 пъти по-висок риск за развитие на захарен диабет за 14-годишния период на проследяване в сравнение с жените с ИТМ <22 kg/m². При жените с ИТМ 29.0–30.9 kg/m² рискът

за захарен диабет е 27.6 пъти по-висок в сравнение с контролната група с нормално телесно тегло. Почти 2/3 от жените с новооткрит захарен диабет са със затлъстяване в момента на диагнозата [Colditz G. 1995]. Подобни наблюдения са направени и при мъже в Health Professionals' Study [Chan J. 1994].

Освен това **промените в телесното тегло също имат предиктивна стойност за развитието на захарен диабет**. Покачването на теглото при жени над 18-годишна възраст с 11.0–19.9 kg, което представлява средната промяна в теглото между юношеството и менопаузата в развитие страни, е свързано с 5.5 пъти по-висок риск за захарен диабет в сравнение със жените със стабилно тегло, докато редуцията на тегло в същата степен намалява риска от диабет с около 80% [Colditz G. 1995]. Много сходни резултати се установяват и при мъже [Chan J. 1994]. Анализ на EPIC Potsdam кохортата показва, че повишаването на теглото с 1 единица ИТМ във възрастта между 25 и 40 години повишава релативния риск от развитие на захарен диабет с 25%, като този ефект е по-изразен в сравнение със същото наддаване на тегло във възрастта между 40 и 55 години [Schienkiewitz A. 2006].

Важно е да се има предвид, че и **продължителността на затлъстяването и наднорменото тегло имат значителна роля за развитието на ЗД2**. При анализ на данните на 61 821 участници в Nurses' Health Study (1984-2008) и 63 653 от Nurses' Health Study II (1991-2011) се установява, че всеки две допълнителни години прекарани с наднормено тегло повишават риска за развитие на захарен диабет тип 2 с 9% (RR=1.09, 95% CI 1.08 - 1.09), а всеки 2 години увеличение на продължителността на затлъстяването – с 14% (RR=1.14, 95% CI 1.14 - 1.15) [Hu Y. 2014]. В друго проучване се установява, че жените които развиват затлъстяване преди 16-годишна възраст имат по-голяма вероятност за развитие на захарен диабет от тези, които развиват затлъстяване след 18-годишна възраст (OR 2.77 [95% CI 1.39–5.52]), дори след корекция за текущия ИТМ, обиколка на талията и възраст на менархе [The N. 2013]. В същото това проучване затлъстяването от детска възраст е свързано с повишен риск от развитие на диабет и при мъже (2.27 [1.41–3.64]) и при жени (2.08 [1.34–3.24]).

Освен от степента и продължителността на затлъстяването, **рискът от развитие на захарен диабет зависи и от вида на разпределението на мастната тъкан**. Отдавна е известно, че абдоминалното отлагане на мастна тъкан е независим рисков фактор за захарен диабет и други метаболитни и сърдечно-съдови усложнения [Kissebah A. 1994; Ohlson L. 1985]. Последващи проучвания потвърждават тези наблюдения в различни възрастови и етнически групи. Практически при ниска степен на затлъстяване и дори в горната област на нормата, разпределението на мастната тъкан има много силна предиктивна стойност за риска от захарен диабет и метаболитен синдром. По тази причина обиколката на талията следва да бъде измервана при оценка на риска от диабет дори при индивиди с нормално тегло. Интраабдоминалните мастни клетки имат по-висока липолитична активност в сравнение с тези в подкожната мастна тъкан. Висцералната мастна тъкан също така има по-голяма плътност на кръвоносни съдове и нерви, което води до по-изразена метаболитна активност. Висцералната мастна тъкан се дренира в порталната вена и по тази причина черният дроб е директно изложен на мастни киселини и фактори, освобождавани от това активно мастно депо, което води до чернодробна инсулинова резистентност [Holt R. 2017].

Периваскуларната мастна тъкан представлява специфично мастно депо, което има влияние върху функцията на редица органи [Rittig K. 2012; Wagner R. 2012; Stefan N. 2016], както и върху инсулиновата чувствителност. Този ефект се оказва независим от други мастни депа като чернодробната и висцералната мастна тъкан [Rittig K. 2008]. По тази причина се предполага, че адипоцитите в периваскуларната мастна тъкан имат специфични характеристики, които ги различават от тези във висцералната или подкожната мастна тъкан [Häring H. 2016]. Оказва се, че периваскуларните мастни клетки секретират по-големи количества ангиогенни фактори, цитокини и хемоатрактантни протеини като моноцит хемоатрактантния протеин (MCP-1) [Rittig K. 2012]. Освен това тези мастни клетки се оказват особено податливи на сигнали от стеатозния черен дроб [Siegel-Axel D. 2014]. Хепатокинът фетуин-А в комбинация с повишеното количество мастни киселини стимулира освобождаването на цитокини и експресията на MCP-1 в тези клетки [Siegel-Axel D. 2014]. Установено е също така, че мастната тъкан, заобикаляща бъбречната артерия и бъбречните хилуси, корелира с нивата на индуцираната от артериалната хипертония албуминурия при пациенти

с предиабет [Wagner R. 2012; Stefan N. 2016], което може би е свързано с патогенезата на диабетната бъбречна болест [Häring H. 2016]. Така че „омазняеният“ бъбрек може би представлява субфенотип на предиабета, който е особено рисков за развитие на нефропатия, особено в контекста на неалкохолната чернодробна стеатозна болест [Häring H. 2016].

Отлагане на ектопична мастна тъкан се наблюдава и в областта на панкреаса. Такова отлагане е налице в тясна близост до островите на Лангерханс, а понякога дори в самите тях. Възможно е мастните клетки, островните клетки и съседните макрофаги да си взаимодействат, което да променя експресията на хемоатрактанти и цитокини [Häring H. 2016], както и този процес да модифицира липолизата в мастните клетки. Панкреасната мастна тъкан не корелира с инсулиновата секреция при индивиди с нормален глюкозен толеранс, но тази корелация е значителна при пациенти с нарушен глюкозен толеранс [Henri M. 2010].

Наднорменото тегло и затлъстяването, особено при абдоминално преразпределение на мастната тъкан, са свързани със **системно нискостепенно хронично възпаление**. То се характеризира с повишени нива на циркулиращи проинфламаторни цитокини и свободни мастни киселини. Те нарушават нормалната функция на инсулина и по-този начин индуцират инсулинова резистентност и имат роля и за бета-клетъчната дисфункция [Vendrell J. 2013; Russo S. 2013].

Мастната тъкан функционира като **ендокринен орган**, който произвежда множество фактори като адипокини, интерлевкини ((IL-6), тумор-некротичен фактор алфа (TNF)- α , резистин, естрогени, лептин, ангиотензиноген, адипонектин, висфатин, инсулиноподобен растежен фактор 1 (IGF-1), и много други [Poirier P. 2006].

Повишеното натрупване на мастна тъкан е свързано със системен **оксидативен стрес** както при експериментални животни, така и при хора [Furukawa S. 2004]. При мишки е установена селективна продукция на свободни кислородни радикали (ROS) в мастната тъкан, повишена експресия на NADPH-оксидаза и намалена експресия на антиоксидантни ензими. Свободните мастни киселини също увеличават оксидативния стрес в адипоцитни клетъчни култури чрез активация

на NADPH-оксидазата, последвана от дисрегулация в продукцията на адипокини като адипонектин, плазминоген активатор инхибитор 1 (PAI-1), интерлевкн-6(IL-6), имуноцит хемоатрактантен протеин 1 (MCP-1). Освен това лечението с инхибитор на NADPH-оксидазата редуцира продукцията на ROS и възстановява нормалната продукция на адипокини от мастната тъкан, подобрява захарния диабет, дислипидемията и чернодобрната стеатоза, което означава, че оксидативният статус на мастната тъкан е ключов фактор в развитието на метаболитен синдром [Furukawa S. 2004].

Експанзията на мастната тъкан води до хипертрофия на мастните клетки и последваща **тъканна хипоксия**. Хипоксията в мастната тъкан е свързана с намален кръвоток, водещ до освобождаване на про-ангиогенни фактори като VEGF и др., което обаче е недостатъчно за поддържането на оптимални нива на кислорода [Ye J. 2009]. Множество проучвания, предимно при опитни животни, подкрепят хипотезата, че хипоксията има ключова роля в развитието на хронично възпаление, инфилтрация с макрофаги, нарушена секреция на адипокини, митохондриална дисфункция и др. патологични процеси в мастната тъкан при затлъстяване [Ye J. 2009]. Това е свързано и с инхибиране на адипогенезата и синтеза на триглицериди с последващо повишено ниво на циркулиращи свободни мастни киселини.

При пациенти със затлъстяване е установена **инфилтрация на мастната тъкан с имунни клетки**, което пък от своя страна корелира с маркерите за инсулинова резистентност [Krininger P. 2014]. Лептинът, TNF- α , MCP-1 и другите адипоцитокени, освобождавани от мастната тъкан, имат ключова роля за рекрутирането на макрофаги в мастната тъкан.

Затлъстяването е свързано с повишени нива на свободни мастни киселини и инфламаторни цитокини, които водят до инсулинова резистентност и последващи дислипидемия, артериална хипертония и продукция на протромботични фактори [Gallagher E. 2011]. Друга теория предполага, че инсулиновата резистентност, хипертонията и съдовата увреда при пациентите със захарен диабет се дължат на артериална **ендотелна дисфункция** поради намалена наличност на азотен окис (NO) и повишена активност на

вазоконстрикторния пептид ендотелин (ЕТ)-1 [Campia U. 2014]. Повишената активност на ЕТ-1 може да съучаства в нарушаването на съдовата хомеостаза на мастната тъкан. Повишената интраваскуларна ЕТ-1 активност и синхронното намаление на NO-зависимия вазодилататорен капацитет води до повишено натрупване на вазоконстрикторни медиатори в съдовете на пациенти със затлъстяване, което пък от своя страна води до нарушено постъпване на инсулин в периферните тъкани [Campia U. 2014].

Хроничният стрес значимо допринася за развитието на затлъстяването и захарния диабет чрез активация на автономната, невроендокринната и имунната система [Farag Y. 2011]. Хроничният стрес може да активира хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос и да наруши физиологичния хормонален баланс, което води до повишено натрупване на висцерална мастна тъкан и инсулинова резистентност, а впоследствие и до повишен риск от развитие на предиабет, захарен диабет и сърдечно-съдови усложнения като резултат от променения невроендокринен отговор [Farag Y. 2011; Fruchart J. 2010].

Скорешни наблюдения предполагат, че затлъстяването и хроничното прехранване претоварват функционалния капацитет на ендоплазмения ретикулум (ЕР) и че следващият от това **ЕР-стрес** допринася за активацията на възпалителните сигнални пътища [Holt R. 2017]. При експериментални модели затлъстяването, както генетично обусловеното, така и индуцирано от богата на мазнини диета, води до ЕР-стрес, като inositol-requiring kinase-1 α (IRE-1 α) има ключова роля за инсулиновата сигнализация като медиатор на JNK-активацията [Ozcan U. 2004]. Стресът на ендоплазмения ретикулум е налице в множество тъкани като хипоталамуса, черния дроб, мускулите и мастната тъкан и може да индуцира възпаление, инсулинова резистентност и нарушена инсулинова секреция по тъканно-специфичен модел [Cnop M. 2012]. В миши модел на ЗД2 системната свърхекспресия на 150-kDa oxygen-regulated protein (ORP150), намиращ се в ендоплазмения ретикулум, подобрява инсулиновата чувствителност и подобрява глюкозния ъптейк, което демонстрира важната му роля в развитието на инсулиновата резистентност [Ozawa K. 2005].

През последните 10 години **чревният микробиом** се разглежда като част от патогенезата на затлъстяването и предиабета [Shen J. 2013]. Пациентите със затлъстяване и/или предиабет имат различен състав на чревната флора (дисбиоза) в сравнение със здравите индивиди [Lambeth S. 2015; Ley R. 2005]. Човешкият чревен микробиом се състои от различни щамове, като доминират тези от семействата Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria и Verrucomicrobia (Bacteroidetes and Firmicutes>90%) [Lambeth S. 2015]. Въпреки че има значителни вариации в състава на чревния микробиом между различните индивиди, различните щамове изпълняват сходни функции и формират т.нар. „функционално ядро” [Lloyd-Price J. 2016]. Основните характеристики на „здравия микробиом” са устойчивост, пластичност, стабилност и разнообразие [Lloyd-Price J. 2016]. Затлъстяването и захарния диабет тип 2 са състояние, при което е налице намалено разнообразие на чревния микробиом. Пациентите със затлъстяване имат по-малко количество бактерии, които произвеждат късо-верижни мастни киселини (SCFA) в сравнение с контроли [Shen J. 2013]. SCFA и техните рецептори се смятат за важни медиатори, които модулират ендокринния отговор, развитието и функцията на левкоцитите и активността на редица ензими и транспортни фактори [Li X. 2017]. SCFA са основни продукти на ферментацията на фибрите, приети с храната, като се смята, че те са основен фактор за свързаната с хранителните фибри превенция на метаболитния синдром. Има противоречиви данни обаче, за това дали SCFA имат благоприятни или неблагоприятни ефекти върху кардио-метаболитното здраве. Смята се, че ферментацията на хранителните фибри регулира микробната активност в тънките черва, модулира някои тъканно-специфични механизми като чревната пропускливост, глюкозната хомеостаза, имуномодулацията, регулацията на апетита и затлъстяването [Chambers E. 2018]. Някои проучвания демонстрират, че циркулиращите SCFA са свързани с инсулиновата чувствителност, липолизата на концентрациите на GLP-1 при хора [Müller M. 2019]. Освен това добавянето им към храната предотвратява индуцираните от високо-мазнинна диета метаболитни нарушения чрез променена експресия и активност на PPAR γ при опитни животни [den Besten G. 2015]. От друга страна обаче фекалните нива на SCFA са свързани с позитивно с чревния пермеабилитет, метаболитната дисрегулация, затлъстяването, артериалната хипертония и чревната дисбиоза [de la Cuesta-Zuluaga J. 2018].

Бременните жени, които повишават значително теллото си по време на бременността имат по-голямо количество *Escherichia coli* (*E. coli*) в изпражненията в сравнение с тези с нормално наддаване на тегло [Santacruz A. 2010]. При юноши затлъстяването е свързано с намалено отношение *Bacteroidetes/ E coli* [Gao X. 2015]. Редукцията на телесно тегло при пациенти със затлъстяване води до промени в състава на чревния микробиом [Louis S. 2016].

Предиабетът е състояние, което се свързва със затлъстяване и хиперинсулинемия. Инсулинът в присъствие на глюкоза стимулира растежа на два от небутират-продуциращите щамове в микробиома - *E coli* и *Staphylococcus aureus* (*S aureus*), а при високи дози стимулира пролиферацията на *E coli*, *Mycobacterium spp.* и *S aureus* независимо от глюкозата [Chakraborty S. 2016]. От друга страна бутират-продуциращите щамове подобряват инсулиновата чувствителност [Vrieze A. 2012]. Предиабетът се характеризира с високи плазмени инсулинови нива и още по-високи в порталното кръвообращение. Тези високи инсулинови нива биха могли да стимулират растежа на небутират продуциращи бактерии (предимно *E coli* и *S aureus*) и така да доведат до дисбиоза, която често се асоциира със затлъстяването [Shen J. 2013; Kim A. 2015]. Това се потвърждава от установеното значимо намаление на бутират-продуциращите бактерии при пациенти с предиабет в сравнение с контроли, като се установяват значими разлики в ИТМ и инсулиновите нива между двете групи [Zhang X. 2013].

Едно ново проучване също установява промени в чревния микробиом при пациенти с нарушен глюкозен толеранс, комбиниран глюкозен интолеранс и захарен диабет, но не и при такива с изолирана нарушена гликемия на гладно [Wu H. 2020].

Инсулинова резистентност

Инсулинова резистентност е налице тогава, когато биологичният ефект на инсулина е по-малък от нормалния и е недостатъчен за осъществяване на глюкозния захват в скелетната мускулатура и за потискане на ендогенната глюкозна продукция, най-вече в черния дроб. Инсулиновата резистентност може да възникне независимо от недостатъчната инсулинова секреция и представлява ключова патогенетична фаза от развитието на захарен диабет тип 2, която играе роля и в развитието на артериалната хипертония и атерогенната дислипидемия.

В черния дроб инсулиновата резистентност се изявява със свръхпродукция на глюкоза на гладно въпреки наличието на хиперинсулинемия и нарушена супресия на чернодробната глюкозна продукция в отговор на повишените нива на инсулина след прием на храна [Ferrannini E.1988]. В мускулите инсулиновата резистентност води до намален глюкозен захват след прием на богата на въглехидрати храна [Pendergrass M. 2007], което води до постпрандиална хипергликемия [Ferrannini E. 1988].

Въпреки че инсулиновата резистентност най-често е свързана с генетични фактори [DeFronzo R. 2009; Groop L.2008], епидемията от диабет, която се наблюдава в световен мащаб е свързана с епидемията от затлъстяване и намалена физическа активност [James W. 2008]. Както затлъстяването, така и намалената физическа активност засилват инсулиновата резистентност в генетично предразположени индивиди и принуждават бета-клетките на панкреаса да свръхсекретират инсулин за да компенсират дефектите в инсулиновото действие [Pendergrass M. 2007]. Въпреки че преходът от нормален към нарушен глюкозен толеранс е свързан с прогресивно влошаване на инсулиновата резистентност, плазмената глюкоза се повишава с по-малки темпове в резултат на компенсаторно повишената инсулинова секреция и следващата от това хиперинсулинемия [DeFronzo R. 2011]. Негативните ефекти на глюкозната токсичност дори при лека хипергликемия водят до прогресивно увеличаване на глюкозните концентрации на гладно и постпрандиално и в крайна сметка до развитие на изявен захарен диабет.

Въпреки че както инсулиновата резистентност, така и нарушената инсулинова секреция предхождат развитието на постпрандиалната хипергликемия и диабет тип 2, **инсулиновата резистентност е по-изявена в предиабетната фаза** и играе важна роля в патогенезата на макросъдовите увреждания. Инсулиновата резистентност обичайно е най-ранната изява в хода на диабет тип 2 и често възниква 5-10 години преди постпрандиалната гликемия да достигне диабетните стойности (11,1 ммол/л). Нормалният глюкозен толеранс се поддържа дотогава, докогато β -клетките успяват да компенсират резистентността с повишена продукция на инсулин. Директни доказателства за този факт са получени от връзката между инсулиновата чувствителност, бета-клетъчната функция и

влошаването на глюкозния толеранс, предхождащо ЗД2 при пациенти, които развиват или не ЗД в хода на проспективно проучване [Tabak A. 2009], където се установява, че участниците имат с 29% по-нисък HOMA-insulin sensitivity (HOMA-S) индекс, но с 13% по-висок HOMA-beta cell secretory capacity (HOMA-B) индекс 13 години преди изявата на захарен диабет. HOMA-S намалява линейно до 5 години преди диагнозата, след което намалението става особено рязко през последните 5 години. Така става ясно, че инсулиновата резистентност представлява сравнително ранно нарушение, което до известна степен се компенсира от повишената бета-клетъчна функция дълго време преди изявата на явни въглехидратни нарушения. От друга страна, пациентите с предиабет и метаболитен синдром се характеризират с по-бързо влошаване на инсулиновата резистентност с времето, като се смята, че промените в инсулиновата чувствителност могат да бъдат сурогатен маркер за риска от новопоявил се захарен диабет при тях [Wu W. 2020].

Инсулиновата резистентност не само има предиктивна стойност по отношение развитието на захарен диабет, но корелира и с риска от сърдечно-съдови усложнения [Reaven G. 2004; Rutter M. 2005]. С инсулиновата резистентност са свързани множество метаболитни фактори като плазмената концентрация на свободни мастни киселини, отношение триглицериди/ HDL-холестерол (TAG/HDL-C), ектопично отлагане на мазнини в мускулите или в черния дроб [Kautzky-Willer A. 2003; Brehm A. 2004; McLaughlin T. 2003]. Има данни също така, че променената секреция на цитокини, произвеждани предимно от мастната тъкан, като С-реактивен протеин, също имат предиктивна стойност за развитието на инсулинова резистентност и захарен диабет тип 2 [Park K. 2009]. Адипонектинът е единственият адипоцитокин, чиито нива са намалени преди изявата на ЗД [Li S. 2009], докато концентрацията на други като интерлевкин 1-рецепторен антагонист (IL-1RA), трансформиращ фактор бета 1 (TGF- β 1) и др. са повишени [Herder C. 2013].

Инсулиновата резистентност показва силна връзка със затлъстяването, за което са посочени няколко механизма. Затлъстяването често е част от метаболитния синдром и се съчетава с дислипидемия и повишени нива на хормони, секретирани от мастната тъкан и цитокини. При пациенти с висцерално затлъстяване адипоцитите са по-големи, което ги прави резистентни на

свойството на инсулина да потиска липолизата, особено във висцералната или дълбоката подкожна мастна тъкан. Това води до засилено освобождаване и повишаване на плазмените нива на свободни мастни киселини (СМК) и глицерол, които задълбочават инсулиновата резистентност в мускулите и черния дроб [Boden G. 1997]. Освобождаването на СМК от адипоцитите в резултат на засилената липолиза може да допринесе за инсулиновата резистентност чрез потискане на глюкозния транспорт и фосфорилиране, последвано от намалено разграждане на глюкозата и синтеза на гликоген, повишена секреция на аполипопротеин В, и повишена активност на чернодробната липаза [Steinberg H. 1996]. Остро и хронично повишените нива на СМК инхибират по дозо-зависим начин метаболитните ефекти на инсулина като глюкозния захват, синтеза на гликоген, липогенезата и продукцията на азотен окис. Острото повишаване на СМК намалява инсулин-стимулирания глюкозен захват в скелетните мускули [Boden G. 1997], докато намалението на хронично повишените плазмени нива на СМК го подобрява [Santomauro A. T.1999]. Острото повишение на СМК също така нарушава инсулин-медираната супресия на чернодробната глюкозна продукция предимно чрез инхибиране на инсулин-стимулираната супресия на гликогенолизата и в по-малка степен чрез ефект върху глюконеогенезата [Boden G. 2002]. Повишените нива на СМК също така намаляват инсулин-индуцираното стимулиране на ендотелната продукция на NO и периферния кръвоток [Steinberg H. 1997]. Друг механизъм е свързан с медирания от СМК оксидативен стрес, свързан с продукцията на свободни кислородни радикали и ER-стрес [Gregor M. 2007]. Както оксидативният, така и ER-стресът могат да доведат до активиране на серин/треонин кинази, вкл. c-jun N-terminal kinase (JNK) и I κ B kinase (IKK), които участват в развитието на инсулиновата резистентност и възпалението [Hirosuni J. 2002; Ozcan U. 2004].

Нарушена инсулинова секреция

Друг аспект на патогенезата на предиабета и захарния диабет тип 2 са промените в преживяемостта на бета-клетките, бета-клетъчната маса и отговорът им към стресови условия [Edwards C. 2016]. При здрави индивиди бета-клетъчната маса достига своя пик през първата декада от живота, наблюдава се плато през юношеството, след което намалява през следващите години. Налице е голяма интериндивидуална вариабилност в бета-клетъчната маса независимо от възрастта и телесното тегло, като се наблюдава припокриване между нормогликемични и хипергликемични индивиди [Halban P. 2014]. Счита се, че бета-клетката реагира по разнообразни механизми към различни стресори, които зависят от генетични фактори, характеристиките на стресора и физиологичното състояние на организма към дадения момент. Най-общо бета-клетката отговаря с компенсаторни механизми, които целят да поддържат или повишат инсулиновата секреция, но които в крайна сметка водят до патологични промени, вкл. до перманентна дисфункция или клетъчна смърт [Halban P. 2014]. Във връзка с развиващата епидемия от затлъстяване голямо внимание се обръща на свързаните със затлъстяване стресори върху бета клетката. Счита се, че бета-клетъчната липотоксичност води до клетъчна апоптоза не само чрез нарушаване на инсулиновата секреция, но и чрез ефектите си върху други тъкани, участващи в регулацията на глюкозния метаболизъм като скелетната мускулатура и черния дроб [Cusi K. 2012].

В условия на хроничен излишък на енергия, мастната тъкан е претоварена и мазнините се отлагат и в други тъкани, които при нормални условия не са мастно депо. При това положение липидите се пренасочват в неоксидативни метаболитни пътища, което води до акумулиране на токсични метаболити. Налице са редица доказателства както в експериментални модели [Unger R. 1995], така и при хора [Cusi K. 2010], за ролята на **бета-клетъчната липотоксичност** за патогенезата на захарния диабет тип 2. Така например при здрави индивиди с нормален глюкозен толеранс и генетична predisпозиция за ЗД2 продължителното (48-72 часа) физиологично повишаване на нивата на

свободните мастни киселини нарушава инсулиновата секреция в отговор на смесено хранене и на венозно приложение на глюкоза, което предполага, че при индивиди с висок риск за ЗД2, бета-клетъчната липотоксичност може би играе важна роля за прогресията от нормален глюкозен толеранс към изявен захарен диабет тип 2 [Kashyap S. 2003]. В потвърждение на тази хипотеза е фактът, че когато при такива индивиди плазмените нива на свободните мастни киселини се намалят медикаментозно, инсулиновата секреция се подобрява [Cusi K. 2007].

Освен липотоксичността, **глюкотоксичността** също има значение за увреждането на бета-клетъчната функция. Повишените глюкозни нива допринасят за генериране на свободни радикали, вероятно чрез стимулиране на активността на протеинкиназа С (PKC) и активация на хексозаминовия път [Marchetti P. 2008]. Повишеният в резултат на това оксидативен стрес медира неблагоприятния ефект на хроничната хипергликемия върху бета-клетъчната функция. Освен това островните клетки в панкреаса имат най-ниска антиоксидантна активност от всички метаболитно-активни тъкани [Robertson R. 2004], което в крайна сметка води до по-лесното нарушаване на техния редокс-баланс в условия на стрес. Освен инсулиновата секреция, инсулиновата гена експресия също се нарушава при наличие на хронична хипергликемия [Poitout V. 2006].

В резултат на тези промени при пациенти със ЗД2 се наблюдава намалена гена експресия и намалено количество инсулин [Del Guerra S. 2005; Marchetti P. 2004]. В крайна сметка при наличие на хипергликемия се наблюдава значително намаление на бета-клетъчната маса. Трупни проби от панкреас на пациенти със затлъстяване с НГГ или захарен диабет тип 2 демонстрират намаление на бета-клетъчната маса с 40% и 63% съответно в сравнение с пациенти със затлъстяване без въглехидратни нарушения [Butler A. 2003]. При пациенти със ЗД2 без затлъстяване тази редукция е 41%. Наблюдава се също така неколккратно увеличение на бета-клетъчната апоптоза при пациенти със ЗД2 със и без затлъстяване в сравнение с контролите без захарен диабет. Данните от животински модели сочат, че повишената апоптоза поне отчасти е свързана с хроничната експозиция на високи глюкозни нива [Biarnes M. 2002].

Спектър на въглехидратните нарушения

Предиабетът представлява метаболитно състояние, което заема междинно място между нормалната хомеостаза и захарния диабет и включва нарушената гликемия на гладно (НГГ) и нарушения глюкозен толеранс (НГТ). Тези две понятия не са синоними и отразяват различни нарушения на глюкозната регулация, въпреки че могат да възникнат и заедно. Пациентите, които имат тези две състояния на нарушена глюкозна хомеостаза, имат повишен риск от развитието на захарен диабет.

Захарният диабет (ЗД) включва хетерогенна група метаболитни нарушения, характеризиращи се с хипергликемия, която се дължи на нарушения в инсулиновата секреция, действие, или двете заедно [American Diabetes Association. 2021]. ЗД е хронично заболяване, което изисква продължителни медицински грижи и обучение на пациента, за да се предотвратят острите и да се намали риска от възникване на хроничните усложнения.

Критериите за диагноза на захарен диабет и предиабет търпят непрекъсната еволюция, като понастоящем различните организации имат синхрон по отношение на диагностичните прагове за захарен диабет, но се различават значително в критериите за диагноза на предиабет и то предимно на нарушена гликемия на гладно. Диагностичните критерии за нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет са показани на таблица 1.

Таблица 1.			
Диагностични критерии за предиабет и захарен диабет			
	Дефиниция	Кр. захар на гладно	2 часа след ОГТТ
Нормален глюкозен толеранс	СЗО (1999) АДА (2021)	< 6,1 ммол/л < 5,6 ммол/л	<7,8 ммол/л
НГГ	СЗО (1999) АДА (2021)	между 6,1 и 6,9 ммол/л между 5,6 и 6,9ммол/л	<7,8 ммол/л
НГТ	СЗО (1999) АДА (2021)	< 7,0 ммол/л	между 7,8 и 11,1 ммол/л
Захарен диабет	СЗО (1999) АДА (2021)	≥7,0 ммол/л ≥ 7,0 ммол/л	≥11,1 ммол/л

През последното десетилетие **гликираният хемоглобин (HbA1c)** допълва диагностичните критерии за въглехидратни нарушения. Когато се сравни диагностичната стойност на HbA1c $\geq 6.5\%$ с критериите на WHO от 1999 г. (кр. захар на 120 мин от ОГТТ ≥ 11.1 ммол/л) и тези на ADA от 2003 г. (КЗГ ≥ 7 ммол/л) се установява, че чувствителността на HbA1c е по-ниска от тази на плазмената глюкоза, като с HbA1c с диабет се диагностицират 5.2% от участниците в сравнение с КЗГ (7.1%) и постпрандиалната кръвна захар (15.4%) [Lorenzo C. 2010]. Друга студия установява, че праговата стойност на HbA1c $\geq 6.5\%$ има чувствителност и специфичност съответно 44% и 79% [Kramer C. 2010]. Olson и сътр. (2010) [Olson D. 2010] сравняват HbA1c със стандартния ОГТТ за диагноза на ЗД2 в три големи бази данни – Prospective Screening for IGT study (n = 1581), NHANES-III (n = 2014), и NHANES 2005-2006 (n = 1111) и установяват, че използването на HbA1c може да пропусне до 70% от случаите на ЗД2. От тези данни следва, че HbA1c има най-ниска чувствителност за диагноза на ЗД2 в сравнение с КЗГ и гликемията на 120 минута от ОГТТ.

Подобни резултати се установяват и по отношение на диагнозата на предиабета, където използването на праговата стойност на HbA1c 5.7% може да доведе до фалшиво-отрицателни резултати в 65% от случаите. Когато обаче той се комбинира с КЗГ честотата на фалшиво-отрицателните резултати спада на 9.2% [Guo F. 2014]. В подкрепа на това са и данните от едно скорошно проучване, в което от общата популация на National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2014 (n=3387) 28.3%, 21.7% и 13.3% имат кръвна захар на гладно, гликиран хемоглобин и кръвна захар на 120 минута от ОГТТ над прага за предиабет съответно, като тези групи обаче само частично се припокриват [Menke A. 2018].

В Българска популация при 2231 участника на средна възраст 50.3 ± 13.9 години се установява добра предиктивна стойност на HbA1c за диагноза на захарен диабет (AUC-ROC 0.958 (95% CI: 0.946-0.970) и предиабет (AUC-ROC 0.729 (95% CI: 0.702-0.755)), като оптималната стойност за разграничаване на недиагностициран предиабет е 5.5% (чувствителност 71%, специфичност 64%) [Tankova T. 2012].

Критериите, които поставят границите между нормалните стойности, нарушения глюкозен толеранс, нарушената гликемия на гладно и захарния диабет, се базират на изчисления на прага, над който възникват усложненията на диабета.

Така например Paris Prospective Study показва, че честотата на фаталната коронарна болест е свързана с плазмената глюкоза на гладно и 2 часа след ОГТТ. Честотата на заболяването драматично се е увеличила при глюкоза на гладно над 6,9 ммол/л и 2 часа след ОГТТ над 7,8 ммол/л [Charles M. 1991]. Пациентите, които имат повишена плазмена глюкоза, но все още не са застрашени от специфичните за диабет хронични усложнения не се считат за диабетици, а влизат в групата на нарушен глюкозен толеранс или нарушена гликемия на гладно.

Напоследък става ясно обаче, че диабетните усложнения вероятно започват развитието си в по-ранни фази от нарушената глюкозна хомеостаза. Редица проучвания демонстрират данни, че съдовите заболявания, свързани със ЗД2 започват развитието си още през предиабетната фаза, тъй като микроваскуларните увреждания в много случаи са налице при поставянето на диагнозата диабет [Haffner S. 1990; Jaap A. 1994; 1997; Wiernsperger N. 2000].

Повечето [Tripathy D. 2000; Li C. 2003; Jensen C. 2002; Weyer C. 1999], макар и не всички [Kim D. 2001] епидемиологични проучвания, които целят изясняване на патогенезата на нарушения глюкозен толеранс, установяват намален ефект на инсулина при такива пациенти. От друга страна Weyer C. и сътр. [Weyer C. 1999] установяват, че ендогенната глюкозна продукция на гладно е увеличена при пациенти с нарушена гликемия на гладно (НГГ). Впоследствие Bock G. и сътр. [Bock G. 2006] демонстрират нарушения в инсулин-индуцираното потискане на ендогенната глюкозна продукция при пациенти с НГГ, което показва чернодробна инсулинова резистентност. Независимо от това релативният принос на глюкозната утилизация и глюконеогенезата при преминаването от нормален въглехидратен метаболизъм към изявен захарен диабет все още не е напълно изяснен.

Постпрандиалната хипергликемия се дължи предимно на намалена постпрандиална утилизация на глюкозата, тъй като супресията на ендогенната глюкозна продукция и скоростта на поява на приетата глюкоза в циркулацията не се различават при пациенти с НГГ и лица с нормална гликемия на гладно [Bock G. 2006]. Инсулиновият отговор към по-високи постпрандиални нива на кръвната захар също е нарушен при пациенти с НГГ с подлежащи дефекти в глюкозната

утилизация и последваща постпрандиална хипергликемия. По-нататъшната редукция на инсулиновата секреция води до развитие на изявен захарен диабет. Епидемиологичните проучвания, които сравняват честотата на НГГ и НГТ демонстрират, че те дефинират две различни групи пациенти, които само частично се припокриват [Gabir M. 2000; Dunstan D. 2002; Shaw J. 1999; The DECODE Study Group. 1999; Sadikot S. 2004; Botas P. 2003]. Това наблюдение се оказва валидно във всички етнически групи. Само малък процент от пациентите с НГТ (20-25%) имат НГГ и около половината от пациентите с НГГ имат кръвна захар на втория час от ОГТТ >7.8 ммол/л.

Честотата на НГТ и НГГ варира значително в зависимост от етническата принадлежност. Относителният дял на НГГ, НГТ и НГГ+НГТ от пациентите с предиабет при Кавказката раса е съответно 43.9%, 41.0%, и 13.5%, а при азиатци - 29.2%, 49.4%, и 18.2% [Yip W. 2017]. Последното епидемиологично проучване за България установява честота на предиабета във възрастта 20-70 години 3,7% (нарушен глюкозен толеранс – 1,6% и нарушена гликемия на гладно – 2,1%) [Борисова А-М. 2012].

Таблица 2.	
Честота на предиабета в различни популации	
Регион	Честота на НГТ
Африка	8.1%
Европа	8.9%
Среден изток и Северна Африка	8.2%
Северна Америка	10.4%
Южна и централна Америка	7.5%
Югоизточна Азия	6.2%
Южен Тихоокеански регион	7.7%
[Colagiuri S. 2011]	

НГГ и НГТ се различават също така по **половото и възрастовото си разпределение** [Qiau Q. 2000; 2002]. Честотата и на двете нарушения се повишава с възрастта, но във възрастовата група под 55 години НГТ е по-чест при жени, докато честотата на НГГ е почти два пъти по-висока при мъже, отколкото при

жени. Разликите между НГГ и НГТ по отношение на честота, възраст и пол, както и липсата на значимо припокриване между двете категории предполага, че въпреки че и двете отразяват междинен стадий в развитието на нарушенията на въглехидратната обмяна, те са две отделни състояния с различни патологични основи [Abdul-Ghani M. 2006].

НГГ и НГТ се различават не само по стойностите на кръвната захар на гладно и на 120 мин от ОГТТ, но и по **цялостния профил на гликемията в хода на обременяването с глюкоза**. Пациентите с изолиран НГТ имат сходни нива на кръвната захар на гладно в сравнение с индивиди с нормален глюкозен толеранс [Abdul-Ghani M. 2006; Festa A. 2004; van Haefen T. 2002; Piche M. 2004; Davies M. 2000]. След прием на глюкоза обаче, плазмените нива на кръвната захар рязко се повишават на 30-тата минута, продължават да се покачват до 60-тата минута и остават >7.8 ммол/л на 120 мин [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003; Hsieh C. 2005]. Така пациентите с НГТ демонстрират две основни аномалии по време на ОГТТ: бързо и устойчиво повишение на кръвната захар и липса на спадане на кръвната захар на 120 минута. Пациентите с НГГ имат по-висока кръвна захар на гладно от тези с нормогликемия и НГТ [Abdul-Ghani M. 2006; Wasada T. 2004; Festa A. 2004; Davies M. 2000; Ramachandran A. 2003]. След прием на глюкоза, плазмените концентрации на кръвната захар на 30та и 60та минута се повишават до нива, по-високи отколкото при нормогликемия и НГТ. Независимо от това, за разлика от пациентите с НГТ, плазмената глюкозна концентрация при НГГ прогресивно намалява като достига нива <7.8 ммол/л на 120та мин [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003; Hsieh C. 2005.;]. Така индивидите с изолирана НГГ имат повишени нива на кръвната захар на гладно, значителен ранен скок в нивата на гликемията, последван от спадане на нивата на кръвната захар на 120 мин от ОГТТ, сходно с това при нормогликемични индивиди [Abdul-Ghani M. 2006].

Индивидите с НГГ се характеризират с умерена чернодробна инсулинова резистентност и нарушения в ранния инсулинов отговор (0-30 мин) и първата фаза на инсулиновата секреция (0-10 мин) по време на хипергликемична клампа и венозен глюкозотолерансен тест [Kanat M. 2012; Abdul-Ghani M. 2006], докато при НГТ е засегнат предимно късния инсулинов отговор (60-120 мин) и втората фаза на инсулинова секреция.

Инсулиновата чувствителност при пациенти с изолиран НГТ е намалена в сравнение с индивиди с нормогликемия [Abdul-Ghani M. 2006; Weyer C. 1999; Wasada T. 2004; Festa A. 2004; Osei K. 1997]. В три проучвания, които използват хиперинсулинемична еугликемична кламп техника [Abdul-Ghani M. 2006; Weyer C. 1999; Wasada T. 2004], се наблюдава средно намаление на инсулин-медирания глюкозен захват с 30% при НГТ в сравнение с нормогликемични контроли. В две [Abdul-Ghani M. 2006; Wasada T. 2004] от трите проучвания се наблюдава повишаване на инсулин-медираната глюкозна утилизация с 21% при НГТ в сравнение с нормалния глюкозен толеранс. В третото проучване [Weyer C. 1999] инсулин медираната глюкозна утилизация е намалена при НГТ в сравнение с нормогликемичните контроли. Независимо от това, пациентите с НГТ са били със значително по-изразено затлъстяване в сравнение с тези с нормогликемия и НГТ. Когато инсулин-стимулираната глюкозна утилизация е коригирана за ИТМ, инсулиновата чувствителност се оказва сходна при НГТ и нормалния глюкозен толеранс, докато пациентите с НГТ остават с намалена инсулинова чувствителност в сравнение с нормогликемичните контроли. Други две проучвания установяват 28% намаление на скоростта на глюкозна инфузия по време на хипергликемична клампа при пациенти с изолиран НГТ в сравнение с такива с нормален глюкозен толеранс [van Haeften T. 2002; Pimenta W. 2002]. В съответствие с това Festa и сътр. [Festa A. 2004] и Osei и сътр. [Osei K. 1997] докладват редукция на индекса за инсулинова чувствителност 42% по време на венозен глюкозо-толерансен тест при пациенти с НГТ. Тъй като инсулин-медираната глюкозна утилизация по време на инсулинова клампа отразява предимно мускулната инсулинова чувствителност, тези проучвания демонстрират мускулната инсулинова резистентност при пациенти с изолиран НГТ. Степента на намаление ($\approx 30-35\%$) на мускулната инсулинова чувствителност при НГТ е сравнима с тази при нормогликемични роднини от първа степен на пациенти със захарен диабет [Belfort R. 2004]. Тези резултати предполагат, че мускулната инсулинова резистентност при тип 2 захарен диабет поне от части е наследствена и предхожда развитието на разгърнат захарен диабет.

За разлика от НГТ, пациентите с НГТ най-общо имат нормална или даже повишена инсулин-медирана глюкозна утилизация [Abdul-Ghani M. 2006].

Изключение прави проучването на Festa и сътр. [Festa A.2004], което установява леко намаление на индекса за инсулинова чувствителност при пациенти с НГГ. Независимо от това, тези резултати могат да бъдат обяснени с невъзможност за пълно потискане на чернодробната глюкозна продукция по време на венозен глюкозо-толерансния тест. Тъй като пациентите с НГГ имат предимно чернодробна инсулинова резистентност, нарушеното потискане на чернодробната глюкозна продукция би довело до по-бавно намаление на плазмената глюкоза в хода на венозния глюкозо-толерансен тест. По тази причина, въпреки че индекса за инсулинова чувствителност намалява, това би могло да се дължи на чернодробна, а не на мускулна инсулинова резистентност [Abdul-Ghani M. 2006].

Почти във всички проучвания се установява, че пациентите с изолирана НГГ или НГТ имат значимо повишен HOMA-IR ($\approx 40\%$ и $\approx 30\%$ съответно) в сравнение с нормогликемични контроли [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003; Festa A. 2004; Piche M. 2004; Tripathy D. 2003]. Тъй като HOMA-IR отразява предимно чернодробната инсулинова резистентност, докато хиперинсулинемичната еугликемична клампа – предимно мускулната, може да се направи изводът, че **пациентите с НГГ се характеризират предимно с чернодробна инсулинова резистентност на фона на нормална мускулна инсулинова чувствителност за разлика от тези с НГТ, които имат предимно мускулна инсулинова и лека чернодробна резистентност** [Abdul-Ghani M. 2006]. Това се потвърждава от две проучвания, в които при изолирана НГГ чернодробният индекс на инсулинова резистентност (базална чернодробна глюкозна продукция X плазмен инсулин на гладно) е значимо повишен, докато при НГТ е само минимално по-висок [Abdul-Ghani M. 2006; Weyer C. 1999]. Пациентите с НГГ имат също така нарушена супресия на чернодробната глюкозна продукция по време на инсулинова клампа [Weyer C.1999]. В условия на гладно пациентите с изолирана НГГ и изолиран НГТ имат по-високи плазмени концентрации на инсулина на гладно от нормогликемични контроли. Скоростта на базална инсулинова секреция се повишава линейно с повишаване на плазмената глюкоза на гладно както при НГГ, така и при НГТ и не корелира с кръвната захар на 120та минута от ОГТТ [Ferrannini E. 2005]. В повечето, публикувани до момента проучвания, концентрацията на серумния инсулин на 30та минута от ОГТТ при пациенти с изолирана НГГ и изолиран НГТ е сравнима

с или значимо по-ниска от тази при нормогликемична контроли, въпреки значимо по-високите нива на кръвната захар [Hanefeld M. 2003; Abdul-Ghani M. 2006, Piche M. 2004; Davies M. 2000; Tripathy D. 2000;]. Така намаленото отношение $\Delta I_{0-30}/G_{0-30}$ е характерно за НГГ и НГТ и отразява нарушенията в ранната инсулинова секреция в отговор на приетата глюкоза. Общият инсулинов отговор $\Delta I_{0-120}/G_{0-120}$ по време на ОГТТ също е значимо намален при пациенти с изолирани НГГ и НГТ [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003]. Индексът инсулинова секреция/инсулинова резистентност ($\Delta I_{0-120}/G_{0-120} \div IR$) е изследван само в едно проучване [Abdul-Ghani M. 2006], в което пациентите с НГТ имат по-изразена редукция (57%) в сравнение с тези с НГГ и нормогликемия, като тази редукция е сходна за целия 120 минутен ОГТТ и за първите 30 минути от теста.

Интересно е да се отбележи, че пациентите с предиабет имат по-изразена глюкозна вариабилност в сравнение с нормогликемични индивиди, което може да се има предвид, когато се оценява глюкозната хомеостаза при тези пациенти [Chakarova N. 2019].

Бета-клетъчната дисфункция е основен фактор за прогресия към захарен диабет тип 2 [Kanat M. 2015]. Тъй като НГГ и НГТ се характеризират с различни нарушения в бета-клетъчната функция, се предполага, че и рискът от развитие на захарен диабет тип 2 при двете нарушения е различен. Трябва да се има предвид, че свързаното с кръвната захар на 120 мин от ОГТТ намаление на бета-клетъчната функция представлява континуум и индивидите с нормален глюкозен толеранс и кръвна захар на 120 мин в горния тертил (6.7–7.8 ммол/л) имат 50% намаление на бета-клетъчната функция в сравнение с тези с кръвна захар на 120 мин <5.6 ммол/л [Kanat M. 2015]. Освен това се оказва, че кръвната захар на 60 мин от ОГТТ е по-тясно свързана с бета-клетъчната дисфункция от тази на 120 минути е посилен предиктор на риска от захарен диабет тип 2 [Kanat M. 2015; Priya M. 2016; Jagannathan R. 2016]. Когато индивиди с НГГ и нормогликемия бъдат мачнати по кръвната си захар на 60 мин от ОГТТ, те демонстрират сходен риск от развитие на захарен диабет [Abdul-Ghani M. 2010], което означава, че приносът на кръвната захар на гладно за риска от ЗД2 е малък и е предимно за сметка на последващото повишаване на кръвната захар на 60 мин от ОГТТ. Друг важен фактор за риска от диабет е възстановяването на гликемията до изходните нива

в хода на ОГТТ. Колкото по-бързо кръвната захар спадне до стойности под тези на гладно, толкова по-запазена е бета-клетъчната функция и рискът за диабет е по-малък [Abdul-Ghani M. 2006; 2010].

Възниква въпросът дали описаните нарушения в инсулиновата секреция са първичен или придобит дефект [Abdul-Ghani M. 2006]. В лонгитудинални проучвания е установено, че намалената първа фаза на инсулиновата секреция при нормогликемични индивиди е значим предиктор на прогресия към НГТ, а впоследствие и към захарен диабет тип 2 [Buchanan T. 2002; Weyer C. 1999]. Това предполага, че нарушената инсулинова секреция при НГТ е първичен дефект и предхожда развитието на нарушения глюкозен толеранс. От друга страна, е установено, че лекото, но продължително повишаване на плазмените глюкозни концентрации има неблагоприятен ефект върху бета-клетката. Този глюкотоксичен ефект е демонстриран ин-виво и ин-витро при хора и клетъчни култури [Ehrmann D. 2002; Rossetti L. 1987; Olson L. 1993]. Трябва да се отбележи, че спадането на инсулиновата секреция прогресивно се задълбочава когато кръвната захар на 120 мин от ОГТТ се повиши от 5.6 ммол/л на 7.7 ммол/л, стойности, които са в нормата за здрави [Gastaldelli A. 2004]. Подобно на това, намалението на първата фаза на инсулинова секреция започва тогава, когато плазмената глюкоза на гладно надвиши 5 ммол/л, което също се смята за нормална концентрация [Godsland I. 2004].

Между 15% и 20% от пациентите с предиабет имат комбиниран глюкозен интолеранс (НГГ+НГТ) [Gabir M. 2000; Dunstan D. 2002; Shaw J. 1999]. Тези пациенти обединяват характеристиките на НГГ и НГТ – изразена хиперинсулинемия [Abdul-Ghani M. 2006; Weyer C. 1999], намалена инсулинова чувствителност по време на инсулинова клампа (подобно на изолирания НГТ) [Weyer C. 1999; Wasada T. 2004] и повишен НОМА-IR (подобно на изолираната НГТ) [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003, Weyer C. 1999, Festa A. 2004]. Пациентите с комбиниран глюкозен интолеранс имат също така значима редуция на инсулиновата секреция по време на ОГТТ [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003; Weyer C. 1999; Wasada T. 2004; Festa A. 2004]. Комбинацията от тежка чернодробна/мускулна инсулинова резистентност и значително увредена инсулинова секреция при тази група би могла да обясни много високия риск (два пъти по-висок отколкото при НГГ и НГТ) за прогресия

към захарен диабет тип 2 в проспективни епидемиологични проучвания [Unwin N. 2002].

В заключение може да се каже, че въпреки че НГГ и НГТ представляват междинен стадий между нормогликемията и захарния диабет тип 2, те отразяват различни нарушения на глюкозния толеранс, които се характеризират с различни подлежащи патофизиологични механизми. Както НГГ, така и НГТ са свързани с наличие на инсулинова резистентност, но се различават по вида на инсулинова резистентност – по-изразена чернодробна при НГГ и мускулна при НГТ. Пациентите с комбиниран глюкозен интолеранс се характеризират и с двата вида инсулинова резистентност. Нарушенията в инсулиновата секреция също се различават. Докато пациентите с изолирана НГГ имат намалена първа фаза на инсулиновата секреция, тези НГТ имат сериозни нарушения както на ранната, така и на късната инсулинова секреция в отговор на ОГТТ [Abdul-Ghani M. 2006]. Тези метаболитни характеристики могат да обяснят профила на гликемията след прием на глюкоза при НГГ, НГТ и комбинирания глюкозен интолеранс. Тъй като първата фаза на инсулиновата секреция играе важна роля в инхибиране на чернодробната глюкозна продукция по време на ОГТТ или хранене [DeFronzo R. 1989], нейното намаление при НГГ и НГТ води до ексцесивно повишение на кръвната захар през първите 60 минути от ОГТТ. При пациенти с НГТ, комбинацията от нарушена втора фаза инсулинова секреция и мускулна инсулинова резистентност води до намалена глюкозна утилизация по време на ОГТТ. В резултат на това плазмената глюкозна концентрация продължава да се покачва между 60та и 120та минута. Пациентите с НГГ стартират с висока кръвна захар на гладно (поради чернодробната инсулинова резистентност), но по-нататъшното повишение на кръвната захар между 30та и 60та минута е само малко по-високо от това при нормогликемични контроли, а до 120-тата минута кръвната захар се нормализира до нивата, характерни за здрави, въпреки значителното начално покачване. Тази динамика може да бъде обяснена с нормалната мускулна инсулинова чувствителност и запазената късна фаза на инсулинова секреция. Пациентите с комбиниран глюкозен интолеранс стартират с висока кръвна захар на гладно поради чернодробната инсулинова резистентност и имат по-изразено повишение по време на ОГТТ заради

комбинацията от чернодробна/мускулна инсулинова резистентност плюс нарушена инсулинова секреция.

Всички етапи от нарушената глюкозна хомеостаза са свързани с повишен **риск от развитие на ЗД2 и сърдечно-съдови заболявания** [Ackermann R. 2011; Festa A. 2004]. Счита се, че 70% от хората с НГГ и/или НГТ биха развили захарен диабет тип 2 в рамките на живота си [Nathan D. 2007], като пациентите с комбиниран глюкозен интолеранс (НГ+НГТ) са с по-висок риск в сравнение с тези само с едното от двете нарушения. В анализ на две проучвания за превенция на захарния диабет в Индия се установява, че 3-годишната честота на ЗД2 при пациенти с НГГ+НГТ е 56% в сравнение с 34% при участниците с изолиран НГТ и обратно – само 18% от пациентите с НГГ+НГТ се връщат към нормален глюкозен толеранс в сравнение с 32% от тези с НГТ [Ramachandran A. 2010].

Епидемиологичните проучвания показват, че 20-30% от пациентите с нарушена гликемия на гладно развиват захарен диабет в рамките на 5-10 години [Tirosh A. 1998], докато индивидите с кръвна захар на гладно между 5.3 и 5.7 ммол/л имат 8% риск да развият захарен диабет през следващите 10 години. В един мета-анализ на проспективни проучвания, публикувани между 1979 и 2004 г., годишната честота на прогресия към захарен диабет е била 6–9% при индивиди с изолирана НГГ, 4–6% при такива с НГТ и 15–19% при наличие на НГГ+НГТ [Tabak A. 2012; Gerstein H. 2007]. В проучването DPP годишната честота на прогресия към ЗД2 е била 11% при участниците с НГТ. Резултатите от едно популяционно проучване в Mexico City демонстрират сходен относителен риск за развитие а ЗД при НГГ (3.73) и НГТ (4.01) [Ferrannini E. 2009]. В едно друго популяционно проучване (Rotterdam Study) при индивиди на възраст над 45 години пожизненият риск от прогресия от предиабет (КЗГ 6.1-6.9 ммол/л) към захарен диабет е бил 74% [Ligthart S. 2016]. Botnia Study [Abdul-Ghani M. 2009] демонстрира, че кръвна захар на 1-вия час от ОГТТ над 8.6 ммол/л е най-силният предиктор за бъдещ ЗД2, за разлика от HbA1c, който е с много по-ниска предиктивна стойност.

Анализът на 6 проспективни проучвания за прогресията на предиабета към ЗД2 установява, че плазмената глюкоза на гладно и на 120 мин от ОГТТ е позитивно свързана с риска от ЗД2, като честотата на прогресията от предиабет към ЗД2 е експоненциална при индивиди в най-високия квантил на КЗГ и се повишава линейно с повишаване на кръвната захар на 120 мин. Повишеният ИТМ има

предиктивна стойност за развитието на ЗД2 в ниско-рискови популации, но не и в популации с висока честота на ЗД2 [Brannick B. 2018; Edelstein S. 1997]. Едно скорошно ретроспективно лонгитудинално проучване идентифицира фамилната анамнеза, мъжкия пол, повишеното артериално налягане, кръвната захар, гликирания хемоглобин и АЛАТ като основни предиктори на конверсията от предиабет към захарен диабет [Yokota N. 2017]. С помощта на базиран на тези данни рисков скор пациентите са разделени на високо-, средно- и нискорискови, като честотата на захарен диабет в тези групи за период на проследяване от 4.7 години е съответно 40.1%, 18.5% и 5.9%.

Данните от проспективното кохортно проучване Whitehall II study показват, че при пациентите, които развиват захарен диабет в хода на проследяването се наблюдава линейно повишаване на кръвната захар на гладно, последвано от стръмно нарастване в диапазона 5.79 - 7.40 ммол/л, което започва средно 3 години преди диагнозата на диабета [Tabák A. 2009]. Кръвната захар на 120 минута от ОГТТ също нараства стръмно в последните 3 години преди диагнозата на диабета в диапазона 7.60 - 11.90 ммол/л, докато инсулиновата чувствителност започва бързо да спада 5 години преди диагнозата на диабета. Бета-клетъчната функция се повишава между 3 и 4 години преди поставяне на диагнозата (от 85.0% до 92.6%), след което намалява (до 62.4%).

Трябва да се има предвид, че диабетът и предиабетът са еднакви в контекста на дисгликемията и хипергликемичната токсичност [Karnes J. 2009; Lee J. 2013]. Механизмите, по които пациентите с диабет и предиабет развиват сърдечно-съдови усложнения са разнообразни и са свързани с различни фактори. Тези фактори включват хипергликемичната токсичност, диабетната дислипидемия, метаболитния синдром и др., но патофизиологичните механизми са сходни, независимо дали се касае за захарен диабет или предиабет [Watson R. 2015]. Инсулиновата резистентност сама по себе си също повишава риска за сърдечно-съдови заболявания, дори при отсъствието на хипергликемия [DeFronzo R. 2010]. Множество различни проучвания потвърждават връзката на нарушения глюकोзен толеранс със ССЗ. Дори при пациенти с предиабет съществува независима връзка между коронарния калциев скор (CAC), добре известен маркер за субклинична атеросклероза, и наличието на НГГ [Moebus S.2009]. Honolulu Heart

Program установява значима връзка между нарушения глюкозен толеранс, честотата на коронарна артериална болест и сърдечно-съдовата смъртност през 23-годишния период на проследяване като рискът за ССЗ се повишава преди глюкозните нива да прехвърлят диагностичния праг за диабет [Rodriguez B. 1999; Nakagami T. 2004]. Освен това НГТ е съществен рисков фактор за ССЗ заболяемост като тази връзка е независима от последващото развитие на изявен захарен диабет [Qiao Q. 2003; Jarrett R. 1996; de Vegt F.1999]., а НГТ е свързана с повишен сърдечно-съдов риск независимо от други сърдечно-съдови рискови фактори [Levitan E. 2004; Sarwar N. 2010; Kim H. 2014]. НГТ и НГТ са свързани също така с повишен риск от смърт [Barr E. 2007]. Проучванията демонстрират значително по-висока честота на сърдечно-съдови инциденти при пациенти с повишена кръвна захар в хода на ОГТТ [Saydah S. 2001]. Това се дължи най-вероятно на факта, че хипергликемията индуцира оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, които дестабилизира атеросклеротичните плаки, което може да доведе до клинично изявена коронарна болест.

В един мета-анализ е установена линейна връзка между повишаващите се нива на кръвната захар и сърдечно-съдовите инциденти, като тяхната честота започва да се повишава при стойности на кръвната захар под диабетните [Coutinho M.1999]. От друга страна обаче, при пациенти с предиабет и захарен диабет повишеният сърдечно-съдов риск може би до голяма степен е свързан и с допълнителното наличие на множество метаболитни рискови фактори, различни от хипергликемията пер се [Liu J. 2007].

Хронични усложнения на захарния диабет

Диабетната ангиопатия се характеризира с функционална и структурна органна увреда като резултат от промени в съдовата система, свързани със захарния диабет. Тя се дели на **микроангиопатия**, която засяга капилярите и артериолите в ретината (*ретинопатия*), бъбрека (*нефропатия*) и нервите (*невропатия*) и **макроангиопатия**, която засяга артериите на мозъка (*мозъчно-съдова болест*), сърцето (*исхемична болест на сърцето и застойна сърдечна недостатъчност*) и долните крайници (*периферна артериална болест*).

Фигура 1. Хронични усложнения на захарния диабет



Последиците от диабетната ангиопатия са късните диабетни усложнения, които имат значителен негативен ефект върху прогнозата, очакваната продължителност на живота и качеството на живот на хората с диабет. Микроваскуларните усложнения (ретинопатия, нефропатия и невропатия) са водеща причина за инвалидизация, докато макроваскуларните (ишемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест) – за смъртност при пациентите със ЗД. Сърдечно-съдовите заболявания са най-честата причина за смърт – около 45% от пациентите със ЗД1 и 50% от тези със ЗД2. По тази причина е изключително важно да се предотврати прогресията на сърдечно-съдовите заболявания чрез ранна диагноза и агресивни терапевтични интервенции с цел подобряване преживяемостта и подобряване качеството на живот. Важно е да се има предвид, че голяма част от пациентите със захарен диабет тип 2 (над 50%) имат поне едно хронично усложнение при поставяне на диагнозата [Spijkerman A. 2003].

Микроваскуларни усложнения

Макар микроваскуларните усложнения, настъпващи в хода на предиабетните състояния често да са леки, те са клинично значими и в някои случаи могат да ни дадат информация относно механизмите и патогенезата на диабетната ангиопатия. До сега се смяташе, че микроваскуларните усложнения, наблюдавани при предиабет, се дължат изцяло на хипергликемията. Нови проучвания, обаче, доказаха, че голям принос за тях имат и други метаболитни фактори като затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония. Допълнителни доказателства в тази насока доведе една студия, която демонстрира, че метаболитният синдром има адитивен ефект върху риска от микроваскуларни усложнения при развит тип 2 захарен диабет [Isomma B. 2001].

Диабетна невропатия

Диабетната невропатия (ДН) включва хетерогенна група нарушения, засяга различни части на нервната система, и има разнообразни клинични прояви. Международно приета опростена дефиниция, която макар и стара, продължава да е подходяща за употреба в клиничната практика, гласи, че диабетната невропатия представлява наличието на симптоми и/или признаци на периферна нервна дисфункция при пациенти с диабет след изключване на други причини [Boulton A. 1998]. Тук се набляга на факта, че не всеки пациент с диабет, който има неврологична симптоматика, страда от диабетна невропатия. Друга, по-подробна дефиниция е предложената на консенсусната конференция в Сан Антонио през 1988 г – Диабетната невропатия е описателен термин, който се използва за нарушения, които са клинично изявени или протичат субклинично при пациенти със захарен диабет, без други причини за периферна невропатия. Тези нарушения включват прояви от страна на соматичната и/или автономната периферна нервна система [American Diabetes Association and American Academy of Neurology. 1988].

ДН е едно от най-честите хронични усложнения на захарния диабет и представлява сериозен фактор за инвалидизация и смъртност при тези

пациенти. Три сравнително скорошни проучвания подчертават значението на диабетната сензо-моторна невропатия за сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. В проучването DIAD както сензорните дефицити, така и невропатната болка се оказват независими предиктори на сърдечно-съдовата смъртност и нефаталния миокарден инфаркт [Young L. 2009]. В популационно проучване във Великобритания намаленият усет за допир или натиск предсказва повишена сърдечно-съдова заболеваемост [Brownrigg J. 2014]. Анамнезата за невропатия се оказва най-важният предиктор за повишена смъртност при пациенти със ЗД2, провеждащи интензивна диабетна терапия с цел HbA1c <6.0% в проучването ACCORD [Calles-Escandron J. 2010].

Реалната **честота** на диабетната невропатия трудно може да бъде определена и зависи от критериите и методите за поставяне на диагнозата. В две проучвания (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Study и Rochester Diabetic Neuropathy Study) 58% и 45% съответно от пациентите с диабет тип 1 на възраст над 30 години са имали невропатия. При лонгитудинално проследяване на диабетиците 2 тип честотата е била 54% [Dyck P. 1993; Maser R. 1989]. Едно по-скорошно мащабно проучване при над 15000 пациенти със захарен диабет демонстрира, че 34% от диабетиците имат симптоми на болезнена невропатия, като рискът е повишен при ЗД2, жени и южно-азиатски етнически произход [Abbott C. 2011]. Подобна честота на болезнената невропатия е демонстрирана и в други проучвания [Algeffari M. 2018].

Както при тип 1, така и при тип 2 диабет развитието на ДН зависи от давността на диабета и от тежестта на хипергликемията. Клинично изявена ДН рядко се наблюдава през първите 5 години от началото на диабета, с изключение на пациенти с диабет тип 2, при които е имало дълъг период на безсимптомна хипергликемия. В едно малко проучване в доболничната помощ невропатия се установява при 33.7% от пациентите с известен захарен диабет и при 9.2% от новооткритите диабетици [Bansal D. 2014]. В друго подобно проучване честотата е 29.4% и 3.3% съответно [Khalil S. 2018]. Невропатна болка се установява при 13.3% от пациентите със ЗД2 в сравнение с 8.7% при такива с НГТ, 4.2% с НГГ и 1.2% при контроли съответно [Ziegler D. 2009]. Проучването PROMISE (Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation) проследява пациенти с повишен риск от развитие на диабет. След 3 години честотата на невропатия (оценена с помощта

на Michigan Neuropathy Screening Instrument) е 50% при пациенти, които развиват ЗД, 49% при тези с предиабет и 29% при контроли [Lee C. 2015].

Периферната и автономната невропатии безспорно се наблюдават по-често при лица с предиабет в сравнение с индивиди без нарушения в глюкозния толеранс – 13% при НГТ, 11.3% при НГГ и 7.4% при нормогликемия [Ziegler D. 2008], като заболеваемостта е около 2% годишно [Ziegler D. 2014]. Проучването MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease study) също установява двойно по-голяма честота на диабетна полиневропатия при лица с НГТ или НГГ в сравнение с такива с нормогликемия. Едно скорошно проучване потвърждава тези резултати като показва, че при пациенти с предиабет (НГГ/НГТ) се наблюдават по-лоши функционални показатели на периферните нерви, по-висок праг за вибрационна чувствителност и по-висока честота на невропатна болка, като тези нарушения са още по-изразени при пациенти с установен диабет [van der Velde J. 2020]. Все пак, трябва да се отбележи, че точната оценка на честотата на невропатията при предиабетици е трудна задача, отчасти тъй като невропатиите, причинени от други състояния са трудно различими от диабетната невропатия.

Невропатията, наблюдавана при предиабет обикновено засяга малките немиелинизирани или слабо миелинизирани влакна, които предават болка и автономни сигнали [Singleton J. 2007]. Най-честите симптоми на периферна невропатия при индивиди с предиабет не се отличават значимо от тези с типична диабетна полиневропатия [Singleton J. 2001]. Невропатията, асоциирана с НГТ обикновено е по-лека от тази, наблюдавана при диабет [Sumner C. 2003]. Автономната невропатия също се среща с повишена честота при индивиди с предиабет, предимно поради вагусова увреда [Putz Z.2009; Laitinen T. 2011; Stein P. 2007].

Налице са данни за **разликата в честотата на диабетната невропатия между пациенти с НГГ и НГТ**. Резултатите от проучването KORA F4 [Bongaerts B. 2012] показват, че рискът от дистална сензомоторна невропатия прогресивно се повишава с повишаването на кръвната захар на 120 мин от ОГТТ, докато такава връзка не е установена с кръвната захар на гладно. Някои клинични [Singleton J.

2001; Smith A. 2004; Hoffman-Snyder C. 2006] и популационни проучвания [Ziegler D. 2008; 2009] демонстрират, че периферната невропатия и невропатната болка са по-чести при пациенти с НГТ в сравнение с тези с НГГ.

Установени **рискови фактори** за развитието на невропатия в предиабетното състояние в литературата са обиколката на талията, дислипидемията, артериалната хипертония и възрастта [Ziegler D. 2008; Vincent A. 2009; Barr E. 2006].

Съществуват редица **класификации**, които групират разнообразните прояви на диабетната невропатия на клиничен, патоанатомичен и патогенетичен принцип. Препоръчаната от АДА [ADA. 2005] класификация за употреба в клиничната практика е тази, първоначално предложена от Thomas [Thomas P. 1997]:

1. Генерализирани симетрични полиневропатии
 - остра сензорна
 - хронична сензомоторна
 - автономна
2. Фокални и мултифокални невропатии
 - краниална
 - торако-лумбална
 - фокална на крайниците
 - проксимална моторна - амиотрофия
 - съчетание с CIDP(хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия)

Диагностични критерии и клинична изява:

Остра сензорна невропатия – тя е сравнително рядка и обикновено е следствие на периоди на лош метаболитен контрол (напр. кетоацидоза) или резки промени в гликемията (напр. инсулинов неврит) и се характеризира с остро начало и тежка сетивна симптоматика с подчертано нощно обостряне и оскъдни данни от неврологичния преглед.

Хронична сензомоторна невропатия – това е най-разпространената проява на диабетната невропатия и може да се наблюдава при около 50% от пациентите с диабет, като протича с оплаквания от изгаряща, стрелкаща или пробождаща болка, парестезии, хиперестезии и др. Невропатната болка най-често се засилва през нощта, а симптомите се наблюдават предимно в долните крайници, въпреки че в някои случаи могат да бъдат засегнати и ръцете. Близко половината от пациентите може да нямат симптоматика и диагнозата в такива случаи се поставя с помощта на неврологичен преглед, при който се открива загуба на вибрационна чувствителност, усет са натиск, болка и температура, както и липсващи ахилови рефлексии. Могат да бъдат наблюдавани и белези на периферна автономна дисфункция – суха и топла или студена кожа, разширени повърхностни вени на гърба на стъпалото при липса на периферно съдово заболяване, и наличие на мазоли в подложените на натиск области.

Изявата на хроничната сензомоторна невропатия в началните стадии обикновено е безсимптомна и при липса на терапевтична интервенция има хронично-прогресиращ ход. Изглежда, че дългите аксони на долните крайници са по-уязвими и по тази причина първоначално се засягат дисталните части на долните крайници. Освен това т.нар. „невропатия на тънките влакна“ възниква рано в хода на заболяването, поради което могат да бъдат наблюдавани нарушения в усета за температура и болка, както и болкова симптоматика и хипералгезия преди изявата на явни сензорни дефицити. Последващото увреждане на дебелия влакна води до увреждане на усета за допир, натиск и вибрация, а в тежки случаи и до развитие на сензорна атаксия. В сравнение със сензорните дефицити засягането на моторните неврони обикновено е по-слабо изразено и ограничено до дисталните части на долните крайници [Ziegler D. 2017].

Автономна невропатия – Най-честите клинични прояви на автономната невропатия включват тахикардия в покой, ортостатична хипотония, констипация, гастропареза, еректилна дисфункция, нарушение на судомоторната функция, лабилно протичане на диабета и хипогликемии. Най-голямо внимание се обръща на кардиалната автономна невропатия, тъй като това усложнение е потенциално живота-застрашаващо, но при проследяването на диабета трябва да се има предвид засягането на автономната инервация и на други органи.

Таблица 3. Клинична изява на автономната невропатия	
Сърдечно-съдова система	<ul style="list-style-type: none"> • Тахикардия в покой • Ортостатична хипотония • Аритмии • Безсимптомна миокардна исхемия • Внезапна сърдечна смърт
Гастро-интестинален тракт	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетна гастропареза • Дисфункция на жлъчния мехур • Диабетна ентропатия (диария) • Намален мотилитет на дебелото черво (запек) • Аноректална дисфункция (фекална инконтиненция)
Урогенитална система	<ul style="list-style-type: none"> • Диабетна цистопатия (неврогенна дисфункция на пикочния мехур) • Еректилна дисфункция • Женска сексуална дисфункция
Терморегулация	<ul style="list-style-type: none"> • Судомоторна дисфункция (дистална хипохидроза/ахидроза, густаторно изпотяване) • Вазомоторна дисфункция (вазодилатация, периферен едем)
Зенични реакции	<ul style="list-style-type: none"> • Дисфункция на зеничния рефлекс • Нарушена адаптация към тъмнина
Невроендокринна система	<ul style="list-style-type: none"> • Намален усет към хипогликемии • Нарушен контрарегулаторен отговор • Нарушен хормонален отговор към ортостатични промени

Кардиалната автономна невропатия (КАН) е сериозно усложнение на захарния диабет, което може да доведе до постурална хипотония, физически интолеранс, тежки аритмии и безсимптомна миокардна исхемия, поради което е свързано и с повишен риск от смъртност. Според един мета-анализ смъртността за период от 10 години е 30.4% при пациенти със захарен диабет и КАН (диагностицирана с намалена вариабилност на сърдечната честота) в сравнение с 13.4% при тези без данни за КАН, като относителния риск за смърт при пациентите с КАН е 2.14 (95% CI: 1.83–2.51) [Vinik A. 2003]. В проучването KORA Augsburg Cohort Study намалената вариабилност на сърдечната честота и удълженият QTc интервал се оказват независими предиктори на общата и сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с диабет и в общата популация [Ziegler D. 2015].

Честотата на КАН, диагностицирана с помощта на намалената вариабилност на сърдечната честота, в проучването KORA S4 е 18% при пациенти с известен диабет, 12% при пациенти с новодиагностициран диабет, 8% при изолирана НГГ, 6% при изолиран НГТ и 4.5% при нормогликемия [Ziegler D. 2015]. Наличието на КАН е свързано не само с давността на диабета и качеството на гликемичния контрол, но и с тютюнопушенето и различните компоненти на метаболитния синдром като затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония и албуминурия [Colhoun H. 2001].

КАН се установява и при 24.1% от пациентите с въглехидратни нарушения (предиабет – 19.8%, или новооткрит захарен диабет – 32.2%) в Българска популация в сравнение с 12.3% при контроли с нормогликемия (OR 2.0 (95% CI: 1.2-3.2), $p=0.005$), като наличието на КАН е свързано с възрастта, HbA1c, QTc и наличието на артериална хипертония [Dimova R. 2017].

Фокални и мултифокални невропатии Мононевропатиите често имат внезапно начало и могат да засегнат медианния нерв (5,8% от всички диабетни невропатии), улнарния нерв (2,1%), радиалния нерв (0,6%) и общия перонеален нерв. Краниалните невропатии са изключително редки (0,05%) и се наблюдават най-често на III, IV, VI, и VII ЧМН. Електрофизиологичните изследвания показват намаление както на скоростта, така и на амплитудата на провеждане, което е резултат от подлежаща демиелинизация и аксонална дегенерация.

Диабетната амиотрофия обикновено се развива при по-възрастни пациенти с диабет тип 2, като понякога в такива случаи може да се наблюдава имуно-медиран епинеурален микроваскулит. Клиничната характеристика на амиотрофията включва силна невропатна болка и едностранна или двустранна мускулна слабост и атрофия на проксималните мускули на бедрото.

Понастоящем се обсъждат шест основни **механизма за развитие на диабетната невропатия**, които вече не се разглеждат като различни хипотези за възникване, а по-скоро като комплексно взаимодействие между метаболитни и съдови фактори.

1. Повишена активност на полиоловия път, която води до акумулация на сорбитол и фруктоза, изчерпване на мио-инозитола и намалена активност на Na⁺K⁺-АТФазата

2. Нарушения в метаболизма на n-6 есенциалните мастни киселини и простагландина, които водят до промени в клетъчните мембрани и микроваскуларни и хемореологични нарушения
3. Ендоневрални микроваскуларни дефицити с последваща исхемия и хипоксия, образуване на свободни кислородни радикали (оксидативен стрес), активация на редокс-чувствителния транскрипционен фактор NF-κB и повишена активност на протеинкиназа C
4. Невротрофични дефицити, които водят до намалена експресия и изчерпване на невротрофични фактори като неврален растежен фактор (NGF), невротрофин-3 (NT-3) и инсулиноподобен растежен фактор (IGF) и промени в аксоналния транспорт
5. Акумулация на крайни продукти на неензимното гликиране (AGEs) върху неврални и/или съдови протеини
6. Имунологични процеси с наличие на антитела срещу вагусовия нерв, симпатиковите ганглии и надбъбречната медула в комбинация с възпалителни промени [Ziegler D. 2017]

Хипергликемията води до редица метаболитни нарушения, включително повишени тъканни нива на сорбитол и фруктоза, намалени концентрации на миоинозитол и таурин в нервите, намалена активност на Na⁺/K⁺ аденозинтрифосфатазата, неензимно гликиране на протеините, променен метаболизъм на мастните киселини, засилена продукция на свободни радикали и др. [Greene D. 1984; Stevens M. 1993]. Тези фактори водят до развитие на функционални и структурни промени в нервните влакна.

Свързаните с хипергликемията метаболитни нарушения водят до съответни промени в ендотела и микроциркулацията, които от своя страна са отговорни за патологичните промени в нервните влакна. Животинските модели на диабетната невропатия показват, че тя се съпътства от намален ендоневрален кръвен ток, повишено ендоневрално съдово съпротивление, както и намалено парциално налягане на кислород [Cameron N. 1991].

Патобиохимичните механизми на ендотелните и невралните промени се дължат на сходни фактори – неензимното гликиране, активирането на полиоловия път и оксидативния стрес. Пусковият механизъм на този патогенетичен процес е хипергликемията, която поради специфичното за ендотелните и нервните клетки инсулин-независимо усвояване на глюкозата, води до последващо

вътреклетъчно увеличение на глюкозната концентрация. По този начин неблагоприятният ефект на тези фактори се реализира от една страна директно върху нервните клетки, а от друга опосредствано – след първоначално увреждане на микросъдовете на нервите и последващи исхемични неврални поражения [Каменов З. 2006].

Диабетна ретинопатия

Диабетната ретинопатия е хронично ретинално заболяване, което в крайна сметка се развива при почти всички пациенти с диабет. Тя се характеризира с постепенно задълбочаващи се промени в микроциркулацията на ретината и е водеща причина за придобита слепота сред населението на Америка на възраст между 20 и 74 години [Aiello L. 1998].

Диабетната ретинопатия най-общо се разделя на непролиферативна и пролиферативна. Американската академия по офталмология е разработила консенсус за международна класификация на диабетната ретинопатия и диабетния макуларен едем, за да може да се опрости и стандартизира класифицирането им. [Wilkinson C. 2003; Chew E. 2003]. Тази международна класификация описва пет клинични степени на диабетната ретинопатия:

1. Липсва явна ретинопатия – не се наблюдават изменения
2. Лека непролиферативна ретинопатия – наблюдават се само микроаневризми
3. Умерена непролиферативна ретинопатия – освен микроаневризми се наблюдават и други изменения, но в по-малка степен отколкото при тежката
4. Тежка непролиферативна ретинопатия – наличие на което и да е от следните: повече от 20 интравитреални хеморагии във всеки от четирите квадранта; венозни съдове, наподобяващи броеница в два или повече квадранта; явни ретинални микроваскуларни увреждания в един или повече квадранта; и липса на белези за пролиферативна ретинопатия.
5. Проплиферативна ретинопатия – една или повече ретинални неоваскуларизации, витреална хеморагия, или преретинална хеморагия.

Диабетната макулопатия, която обхваща лезиите от диабетната ретинопатия (т.е. хеморагии, микроаневризми, твърди ексудати) и се свързва с ретинален едем, се локализира в макулата на ретината. Тя е един от основните застрашаващи зрението компоненти на диабетната ретинопатия. Рискът за загуба на зрението за период от три години при едно проучване на голяма хетерогенна група пациенти с макулопатия е бил оценен на 24% [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. 1985].

По отношение на диабетния макуларен едем, международната класификация различава две категории:

1. Липсва явен макуларен едем – няма данни за задебеляване на ретината или твърди ексудати в задния полюс
2. Явен макуларен едем – наблюдават се задебеляване на ретината и твърди ексудати в задния полюс. Той се разделя на три подкатегории
 - лек – известно задебеляване на ретината и наличие на твърди ексудати, но далеч от центъра на макулата
 - умерен – задебеляване на ретината и твърди ексудати в близост до центъра на макулата, без да го засягат
 - тежък – задебеляване на ретината и твърди ексудати обхващащи центъра на макулата

Всички елементи на диабетната ретинопатия могат да бъдат наблюдавани и при двата типа диабет, но по принцип честотата на двете основни причини за слепота – макуларния едем и ретиналната неоваскуларизация – е доста различна между тях. При пациенти с диабет тип 1 загубата на зрение основно е следствие на образуването на нови съдове в ретината и развитие на пролиферативна ретинопатия, докато при диабет тип 2 слепотата по-често се дължи на макуларен едем и пролиферативната ретинопатия е относително рядка [Aiello L. 1998].

Въпреки че по-старите изследвания предполагат, че появата на диабетна ретинопатия е необичайна при продължителност на диабет тип 1 под 10 години, данните сочат, че > 50% от пациентите развиват ретинопатия през този период. Едно голямо популационно проучване показва, че повече от 60% от пациентите имат ретинопатия до 10 години от началото на диабета, като честотата достига

почти 100% след 15 години [Klein R.1984]. Това проучване също така определя пролиферативната ретинопатия като имаща най-висок риск за загуба на зрението при 40%-60% от пациентите, които имат диабет от повече от 20 години [Klein R. 1984]. Едно по-скорошно проучване установява честота на диабетна ретинопатия 34.6% при пациенти със ЗД2 с сравнение с 8.8% при контроли, като рискът от ретинопатия при пациентите с диабет е свързан с давността на диабета, HbA1c и систолното артериално налягане [Olafsdottir E. 2014].

Множество проучвания демонстрират наличие на диабетна ретинопатия при пациенти с предиабет. Болестността от типичната ранна диабетна ретинопатия в популацията с предиабет е приблизително 8%-10%, като по-високи стойности се наблюдават при индивиди с по-тежка хипергликемия (комбинация от НГТ и НГГ) [Wong T. 2005; DPP ResearchGroup. 2007]. Проучването Blue mountains eye study, проведено в Австралия, установява наличие на микроаневризми при 6.8% от индивидите без захарен диабет [Yu T. 1998]. При пациентите с предиабет, участващи в AusDiab study, честотата на диабетна ретинопатия е била 6.7% (95%CI:5.3%-8.4%) [Wong T. 2005], а в Gutenberg health study – 8.2% [Lamparter J. 1989]. В Diabetes Prevention Program, 7.9% от участниците, които остават с НГТ в края на проучването имат диабетна ретинопатия в сравнение с 12.6% при тези, които прогресират до захарен диабет [DPP Research Group. 2015]. Повечето от участниците, които развиват ретинопатия са с комбинирани нарушения НГГ/НГТ [Tyrberg M. 2008] и ретинопатията често е асоциирана с повишено артериално налягане, затлъстяване и/или дислипидемия и метаболитни нарушения, свързани с инсулинова резистентност. Проучването Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Rethinopathy (WESDR) показва, че връзката между честотата на диабетна ретинопатия и гликирания хемоглобин е непрекъсната функция, наблюдавана дори в стойностите, определяни като предиабетни. Освен това проучването Funagata демонстрира значимо повишена честота на ретинопатия при пациенти с нарушен глюкозен толеранс (OR=1.63;95%CI1.07–2.49) в сравнение с контроли с нормогликемия, като такава зависимост не се наблюдава при НГГ [Kawasaki R. 2008].

Все пак, клиничната значимост на диабетната ретинопатия при предиабет е неясна, тъй като в повечето студии тя се описва като лека (обикновено единични микроаневризми или хеморагии, които могат да регресират при проследяването)

[Cugati S. 2006]. Също така, следва да се отбележи, че гликемията далеч не е единственият патогенетичен механизъм, водещ до диабетна ретинопатия. Няколко студии доказват връзката между диабетната ретинопатия и затлъстяването и артериалната хипертония [Wong T. 2004]. Хипертензивната ретинопатия има много общи черти с диабетната ретинопатия, които понякога правят отличаването им трудно [Wong T. 2004]. В литературата има малко доказателства за други патогенетични механизми (като например дислипидемията), които да доведат до повишаване честотата на ретинопатията при предиабет.

Точният механизъм на връзката между метаболитните нарушения при диабет и предиабет и развитието на характерните за диабетната ретинопатия метаболитни промени не са напълно изяснени [Bandello F. 2013]. Една от най-обсъжданите хипотези е тази на Michaelson, която предполага, че пролиферативната диабетна ретинопатия се дължи на освобождаване на растежни фактори от исхемичните зони в ретиналната периферия [Patz A. 1984], което става и основа за разработването на някои съвременни методи за лечение на диабетната ретинопатия. По-късните хипотези подчертават ролята на метаболитните нарушения на нивото на ретината като хипергликемията, водеща до неензимно гликиране, шънтиране чрез алдозо-редуктазата и активиране на протеинкиназа С [Tarr J. 2013]. Други хипотези се фокусират върху специфични анатомични елементи като ключови фактори в патогенезата на заболяването като левкоцити, съдови перицити, базални мембрани, ендотелни клетки, кръвно-ретинална бариера, невроглиа и др. [Klassen I. 2013; Stems M. 2013; Kern T. 2014; Abcouwer S. 2014; Simo R. 2014] или ролята на специфични механизми като възпалението [Joussen A. 2003]. Всички тези хипотези обясняват отчасти патогенезата на диабетната ретинопатия, но не могат поотделно или в комбинация напълно да я характеризират. Една особеност на ретината е фактът, че вътрешното кръвоснабдяване не подлежи на автономен контрол. Това предполага, че ретиналният кръвоток се авторегулира и има данни, че съдовите промени при диабетна ретинопатия може да се дължат на нарушения в тази авторегулация [Kohner E. 1995]. Нарушенията обхващат както авторегулацията на съдовото налягане, така че ретиналните съдове не се свиват достатъчно когато системното налягане се повиши [Frederiksen C. 2006], така и метаболитната

авторегулация, което води до отслабена дилатация на ретиналните артериоли в условия на повишен ретинален метаболизъм [Bek T. 2008].

Все повече данни сочат, че само непролиферативната фаза на ретинопатията е резултат на системното заболяване и свързаните с него хипергликемия и други метаболитни нарушения. Проплиферативната ретинопатия възниква едва тогава, когато се развие генерализирана исхемия поради стеснение на капилярите. Новообразуваните съдове в ретината са пряк резултат от ретиналната исхемия и не се повлияват от метаболитния контрол на диабета [Lang G. 2007].

Диабетна нефропатия

Бъбречните увреждания, свързани с диабета, са описани още през XIX век, когато френски и германски лекари са наблюдавали бъбречна хипертрофия и протеинурия при пациенти с диабет. Пробивът в изучаването на диабетната нефропатия идва с описанието на гломерулните лезии при диабетици от Kimmelstiel и Wilson през 1936 година [Kimmelstiel P. 1936]. Тя остава един от водещите фактори за инвалидизиране и смърт при пациенти с диабет тип 1 и тип 2. В развитите страни диабетът е основна причина за развитие на терминална бъбречна недостатъчност [Chase H. 1989].

Диабетната нефропатия се дефинира като хронично усложнение на диабета, което се развива за дълъг период от време и което се характеризира с постепенно увеличаване на уринната екскреция на албумин, артериалното налягане и сърдечно-съдовия риск и спадане на гломерулната филтрация. Този клиничен синдром е свързан с характерни хистопатологични изменения.

Клинично, диабетната нефропатия се проявява с характерната триада – хипертония, протеинурия и нарушена бъбречна функция [Cooper M. 1998]. Началната изявява е протеинурията, а в последствие след задълбочаване на нарушенията в бъбречната функция, в циркулацията започват да се натрупват азотни продукти. Хистологично се характеризира с акумулиране на екстрацелуларен матрикс в бъбрека. Трите най-важни изменения, които се наблюдават са гломерулосклероза, съдови нарушения, и тубуло-интерстициално засягане [Osterby R. 1983; Fioretto P. 1995]. Задебеляването на капилярната базална мембрана и увеличаването на мезангиума на бъбречните

гломерули води до различно изразена гломерулосклероза и бъбречна недостатъчност. Дифузната гломерулосклероза е по-често срещана от нодуларната интракапилярна гломерулосклероза (Kimmelstiel-Wilson lesions), като и двете се съчетават с тежка протеинурия. Гломерулната мезангиална експанзия и тубуло-интерстициалната фиброза в крайна сметка довеждат до необратимо увреждане на бъбречната структура и функция.

Класификацията, предложена от Mogensen [Mogensen C. 1983], която разделя диабетната нефропатия на пет стадия, макар и не съвсем точна, остава вероятно най-добрият начин за описание на това заболяване. Тя се базира на функционалната оценка на работата на бъбрека с помощта на измерване на скоростта на гломерулна филтрация и албуминурията.

1.Повишена eGFR, ренална хипертрофия – Този стадий е свързан с повишение на скоростта на гломерулна филтрация и на гломерулното капилярно налягане. Хиперфилтрация, дефинирана като скорост на гломерулна филтрация, надвишаваща референтните граници за недиабетици (>135 ml/min/1.73 m² при млади пациенти), се наблюдава при около 20% от пациентите с диабет тип 1 и нормоалбуминурия и по-рядко при пациенти с диабет тип 2. Смята се, че тя е резултат на съпътстващата бъбречна хипертрофия [Thomson S. 2004], както и донякъде на широката гама хемодинамични нарушения в бъбрека, възникващи в хода на диабета и водещи до гломерулна хипертензия [Hostetter T. 1981]. Все още съществуват спорове по въпроса, дали хиперфилтрацията предопределя развитието на диабетна нефропатия на по-късен етап. Въпреки това редица проучвания доказват предложената от Mogensen връзка между повишената скорост на гломерулна филтрация и появата на протеинурия [Mogensen C. 1984].

2.Начални хистологични промени, променена структура и функция на базалната мембрана. От клинична гледна точка, през този период няма явни данни за нарушена бъбречна функция. Пациентите обикновено имат нормална скорост на гломерулна филтрация без албуминурия. Тази фаза обаче се свързва със значителни структурни промени в бъбрека, включително задебеляване на базалната мембрана и мезангиална експанзия. Няколко проспективни проучвания, включващи амбулаторно измерване на кръвното налягане, показват

умерено покачване при пациенти в тази латентна фаза до 5 години преди да започне да се повишава бъбречната екскреция на албумин [Poulsen P. 1994].

3. Начална клинична нефропатия, албуминурия 30-300 мг/24 часа. В тази фаза, настъпваща обикновено 5 до 15 години след диагностицирането на диабета, се повишава уринната екскреция на албумин и достига границите за микроалбуминурия - 20 до 200 µg/min или 30 до 300 mg/24 часа [Mogensen C. 1995]. В микроалбуминемичния стадий вече има явни данни за структурни промени в гломерулите [Steinke J. 2005]. Освен че се счита за маркер за начална нефропатия, микроалбуминурията също така е рисков фактор за други микроваскуларни усложнения при пациенти с диабет [Watts G. 1995]. Нощното понижаване на кръвното налягане, което се наблюдава при здрави хора, много често изчезва с развитието на микроалбуминурията. Повишаването на систолното налягане по време на сън може дори да предхожда микроалбуминурията при пациенти с диабет тип 1 [Lurbe E. 2002]. Бъбречната функция през този период е повишена, нормална или понижена. При пациенти с диабет тип 1 микроалбуминурията може да бъде обратима и да се върне към стадия на нормоалбуминурия [Perkins B. 2003]. Измерването на бъбречната екскреция на албумин остава най-добрият неинвазивен метод за проследяване степента на бъбречното засягане при диабетици [Caramori M. 2000]. За разлика от пациентите с диабет тип 1, установяването на микроалбуминурия още при поставяне на диагнозата не е необичайно при диабет тип 2.

4. Явна нефропатия- необратима протеинурия, eGFR <60 mL/min/1.73 m². Този стадий се характеризира с уринна екскреция на албумин по-голяма от 300 mg/24 h (200 µg/min). Прогресирането на нефропатията се проявява с все по-тежка протеинурия, която може да доведе до развитие на нефрозен синдром с хипоалбуминемия, отоци, повишаване нивата на циркулиращия LDL-холестерол и напредваща азотемия. За разлика от другите бъбречни заболявания, протеинурията при диабетната нефропатия не намалява със задълбочаването на бъбречната недостатъчност – пациентите продължават да губят по 10-11 грама белтък на ден с урината. На този етап, ако не се лекува, артериалното налягане продължава да се покачва като преципитира намаляването на скоростта на гломерулната филтрация, което пък води до ново повишаване на артериалното налягане. По този начин се формира порочен кръг на прогресивно

бъбречно увреждане, което в крайна сметка води до терминална бъбречна недостатъчност.

5. Уремия – терминална бъбречна недостатъчност с $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. Терминалната уремична фаза, която може да настъпи при около 40% от пациентите с диабет тип 1, се характеризира със скорост на гломерулна филтрация под 15 mL/min и изисква провеждане на хемодиализа или бъбречна трансплантация.

Таблица 4.			
Класификация на Mogensen на диабетната нефропатия			
Давност на ЗД	Стадий	Клинични характеристики	Прогноза
От началото	Повишена $eGFR$, ренална хипертрофия	$eGFR$ е повишена до $160 \text{ mL/min/1.73m}^2$, увеличени размери на бъбрека (20%) и повишен бъбречен кръвоток (10%-15%), липсва албуминурия и хипертония	Потенциално обратима
2-5 години	Начални хистологични промени, променена структура и функция на базалната мембрана	Задебеляване и променен електрически заряд на базалната мембрана, мезангиална пролиферация, нормална $eGFR$, липсват албуминурия и клинични симптоми	Може да бъде частично обратима
5-10 (15) години	Ранна клинична нефропатия	Албуминурия 30-300 мг/24 часа	Прогресията на лезиите може да бъде спряна, понякога обратима
10(15)-25 години	Явна нефропатия	Трайна и необратима протеинурия, $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, трайна артериална хипертония, отоци, дислипидемия	Прогресията на лезиите може да бъде забавена и понякога спряна
>15 години	Бъбречна недостатъчност	Терминална бъбречна недостатъчност с $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, артериална хипертония	Необратима прогресия към терминална бъбречна недостатъчност
[Mogensen C. 1983]			

По-новата класификация, предложена от Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) през 2012 разделя уринната екскреция на албумин на три стадия A1-A3 (отпадат термините микро- и макроалбуминурия), които заедно с петте степени на хроничното бъбречно заболяване стратифицират риска и прогнозата при пациентите със ЗД2 [KDIGO. 2013].

Таблица 5.

Класификация на хроничното бъбречно заболяване според eGFR

Категория	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	
G1	≥90	Нормална или висока
G2	60-89	Леко намалена
G3a	45-59	Леко до умерено намалена
G3b	30-44	Умерено до силно намалена
G4	15-29	Силно намалена
G5	<15	Терминална бъбречна недостатъчност

Таблица 6.

Класификация на албуминурията при хронична бъбречна болест

Категория	Уринна екскреция на албумин (мг/24ч)	ACR		Описание	Предишна терминология
		mg/mmol	mg/g		
A1	<30	<3	<30	Нормална до леко повишена	Нормална
A2	30-300	3-30	30-300	Умерено повишена	Микроалбуминурия
A3	>300	>30	>300	Силно повишена	Макроалбуминурия

Предложени са две теории, които да обяснят бъбречното увреждане при пациенти с диабет. Първата предполага, че бъбречните промени са резултат от комбинираното действие на метаболитни и хемодинамични фактори, които са следствие на относителния или абсолютен недостиг на инсулин. Втората поставя на първо място генетичната предиспозиция като отговорна за нарушенията на бъбречната структура и функция.

Доказателствата в полза на метаболитно-хемодинамичната теория включват фактите, че бъбречно засягане липсва при новодиагностициран диабет; промени, характерни за диабетната нефропатия се наблюдават и при пациенти с диабет в резултат на първично панкреатично заболяване (хемохроматоза, хроничен панкреатит, панкреатектомия) [Becker D. 1960]; диабетната нефропатия може да бъде възпроизведена в животински модели, независимо от начина, по който се индуцира диабета; когато на диабетици се трансплантират бъбреци от здрави донори, характерните за диабетната нефропатия увреждания се развиват в рамките на 2 до 5 години [Mauer S. 1983]. Проучването DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial), което включва 1441 пациенти с диабет тип 1, показва, че интензифицираната инсулинова терапия може да предотврати или отложи появата на нефропатия. Строгийт гликемичен контрол намалява честотата на микроалбминурията и на явната протеинурия съответно с 39% и 54%. Интензивната инсулинова терапия се оказва ефективна както за първична, така и за вторична профилактика на диабетната нефропатия [DCCT Research Group. 1993].

Генетичните фактори безспорно повлияват хода на диабетната нефропатия [Seaquist E. 1989]. Възможни кандидат-гени са тези, участващи в контрола на РААС системата, хипертонията, дислипидемията, хипергликемията и имунния отговор [Thomas M. 2004]. Поддръжниците на генетичната теория изтъкват, че има слаба корелация между развитието на диабетна гломерулосклероза и степента на гликемичния контрол. В краткосрочни проучвания, с период на проследяване от 1-2 години, постигането на добър метаболитен контрол не успява да подобри съществуващата вече нефропатия или да предотврати появата на нови случаи [KROC Collaborative Study. 1984; Viberti G. 1983; Steno Study Group. 1982]. Тези данни подкрепят наследственото предразположение като водещо в етиологията на диабетната нефропатия. Кратката продължителност на подобни проучвания не може да даде реална представа за дългосрочните ефекти от подобрения метаболитен контрол. Едно друго изследване [Alaveras A. 1997] показва, че ако се постигне добър контрол на артериалното налягане, по-добрият гликемичен контрол може да забави прогресията на вече развилата се диабетна нефропатия, както и че 5 до 10 години след успешно трансплантиране на панкреас може да се наблюдава подобрене на бъбречната структура и функция [Fioretto P. 1998].

Важната роля на ангиотензин II в патогенезата на диабетната нефропатия е демонстрирана с помощта на редица експериментални и клинични данни, които показват, че инхибиторите на ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ-инхибитори) имат протективен ефект по отношение на бъбреците, и че тези медикаменти могат да забавят прогресията на гломерулосклерозата. [Mogensen C. 2004]. Положителното влияние на АСЕ-инхибиторите и ангиотензин рецепторните блокери (ARB) върху протеинурията и гломерулосклерозата както в експериментални, така и в клинични условия, предполага, че при диабет се активира системната и/или бъбречната РААС.

Естественният ход на диабетната нефропатия, макар и да зависи от продължителността на диабета, обхваща много по-продължителен период от време отколкото при ретинопатията преди да има явна клинична изява. Най-общо, появата на клинична протеинурия (≥ 500 mg/24 h), която е първият категоричен белег за необратимо бъбречно увреждане, изисква поне 12, а по-често 15-18 години след диагностицирането на диабет тип 1. След това в рамките на средно 5 години креатининовият клиърънс постепенно спада, за да доведе до терминална бъбречна недостатъчност [Kussman M. 1976]. Така че за разлика от диабетната ретинопатия, при която се наблюдава засягане на около 50% от диабетниците в първите 5 до 7 години от началото на заболяването, развитието на клинична нефропатия, когато я има, е доста по-продължително и отнема поне 15 години.

Зависимостта между степента на гликемията и появата на нефропатия не е така ясно очертана, както при ретинопатията. Въпреки че проучването, проведено от Pirart [Pirart J. 1978] показва връзка между кръвната захар и повишаването на нивата на креатинина, има малко трансверзални или лонгитудинални проучвания, които използват обективни измервания на гликемията и протеинурията. Ролята на гликемията за появата на микроалбуминурия е демонстрирана и в хода на Фрамингамското проучване [Meigs J. B 2002]. При него се наблюдава директна зависимост между уринната екскреция на албумин и плазмената глюкоза на гладно, която съществува дори когато стойностите на глюкозата са в нормални граници. Интервенционален анализ на проучването UKPDS [UKPDS. 1999] показва, че намалението на средния HbA1c от 7,9% на 7,0%

е свързано с абсолютно намаление на риска от развитие на явна нефропатия с 11% за период от 12 години и с 30% за преминаване от нормо- към микроалбинурия при пациенти с диабет тип 2. След изявата на клинична нефропатия е спорно дали подобреният гликемичен контрол забавя прогресията към бъбречна недостатъчност.

Друг много съществен фактор, който може да допринесе за влошаването на бъбречната функция при пациенти с въглехидратни нарушения е артериалното налягане. При пациенти с предиабет, които имат трайно повишено нива на АН или при които то прогресивно се покачва се времето, се наблюдава по изразено влошаване на бъбречната функция (по-висок АCR и по-ниска eGFR) в сравнение с такива със стабилно ниско АН [Sun Z. 2020].

Няколко проучвания демонстрират, че до 30% от пациентите с новооткрит диабет тип 2 могат да имат бъбречно увреждане [Davis T. 1997; Kohler K. 2000; Spijkerman A. 2003], което предполага, че то започва своето развитие в ранните етапи на нарушенията във въглехидратната обмяна. Сравнително малко проучвания се фокусират върху ранното бъбречно увреждане, характеризиращо се с хиперфилтрация, при пациенти с предиабет. В проучването Renal Iohexol Clearance Survey in Tromsø 6 (RENIS-T6) study се установява, че индивидите с НГТ имат повишен риск за **хиперфилтрация** OR=1.56 (95% CI 1.07-2.25), дефинирана като GFR > 90_{тия}персентил [Melsom T. 2011]. Подобни резултати са получени и от Huaian Diabetes Prevention program в Китай, където се установява позитивна корелация между HbA1c и хиперфилтрацията, независимо от други фактори като възраст, пол, артериална хипертония, ИТМ и липиден профил. Рискът за хиперфилтрация е 2.34 пъти по-висок при HbA1c между 6.21%-6.49% в сравнение с HbA1c < 5.7% [Hu W. 2015].

Микроалбинурията, другият маркер за бъбречно увреждане, също е свързан с предиабетното състояние. Относителният риск за изолирана протеинурия при предиабет в едно японско проучване е 1.31 (95% CI 1.16–1.48) [Watanabe H. 2010]. Друго проучване от Нова Зеландия установява, че индивиди с НГТ имат по-висока честота на микроалбинурия в сравнение с нормогликемични индивиди (16.1% vs 4.0%), като гликемичният статус се оказва най-важният детерминиращ фактор в мултивариационния регресионен анализ [Metcalf P. 1993]. За разлика от това резултатите от Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey

(KNHANES V) установяват по-висока честота на микроалбуминурия при предиабет в сравнение с контролната група (6.3% vs 3.6%), но тази разлика се загубва след ажустиране на хипертонията [Kim C. 2014].

Един мета-анализ показва повишен риск за развитие на **хронично бъбречно заболяване** при пациенти с предиабет като след корекция за другите рискови фактори за ХБЗ относителният риск е 1.1 (95% CI 1.02–1.21) [Echouffo-Tcheugui J. 2016]. Данните от студиите NHANES (1999-2006) показват, че болестността от ХБЗ (отношение албумин/креатинин >30мг/г или гломерулна филтрация <60мл/мин на 1.73 м²) е била 17% в групата с НГТ [Plantinga L. 2010]. Изглежда, че има граница на гликемията за наблюдаване на този феномен, тъй като при стойности на гликирания хемоглобин над 6.1% се наблюдава двойно по-висока честота на албуминурия (до 20%) [Tapp R. 2006]. Индивидите с микроалбуминурия с НГТ или НГГ имат сигнификантно по-висока гломерулна филтрация в сравнение с тези с нормална гликемия, което показва, че хиперфилтрацията, наблюдавана при ранна диабетна нефропатия, се наблюдава още в предиабетното състояние [Jia W. 2009]. В едно проспективно проучване предиабетът е свързан с относителен риск за развитие на хиперфилтрация 1.95 (95% CI, 1.20-3.17) и за високо-нормален ACR 1.83 (95% CI, 1.04-3.22) при проследяването [Melsom T. 2016]. В проучването KORA F4 изолирана микроалбуминурия се наблюдава при 9.7%, 5.8% и 8.5% от пациентите с НГГ, НГТ и НГГ+НГТ съответно в сравнение с 13.2% от пациентите с новооткрит диабет. Честотата на хронично бъбречно заболяване е съответно 15.0%, 13.2%, 19.8% и 28.1%. Повишаването на кръвната захар на гладно или на втория час от ОГТТ води до повишаване на ACR съответно с 0.75 mg/g (95% CI: 0.33 to 1.16; p<0.001) и 0.15 mg/g (0.02-0.28; p=0.029), докато повишението на HbA1c с 1% е свързано с повишение на ACR с 1.37 mg/g (0.75- 1.99; p<0.001) [Markus M. 2018]. В една съвсем скорошно проучване се оказва, че НГТ има по-висока предиктивна стойност за риска от бъбречна дисфункция в сравнение с НГГ и предиабетните стойности на HbA1c [Chen C. 2020].

Разбира се, **други рискови фактори** като затлъстяване, артериална хипертония и дислипидемия също играят роля в увреждането на бъбречната функция при пациенти с предиабет [Okpechi I. 2007; Atkins R. 2004]. Затлъстяването има особено силна асоциация с ХБЗ, поради повишаване нивата на произхождащи от мастната тъкан проинфламаторни пептиди (напр. лептин, интерлевкин 6, TNF-

алфа) или ниските нива на адипонектин. Повишените нива на лептин водят до пролиферация на гломерулните ендотелни клетки и повишена синтеза на тип 4 колаген, което води до гломерулосклероза и протеинурия [Wahba I. 2007]. Хипоадипонектинемията, наблюдавана при лица със затлъстяване, води до редуция в активността на 5-АМФ-активираната протеин киназа (АМРК), която има антипролиферативни ефекти върху мезангиалните клетки и в следствие това води до мезангиална експанзия и протеинурия [Ix J. 2010].

Макроваскуларни усложнения

Захарният диабет е съществен рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Повишената честота на сърдечно-съдови заболявания при пациентите с диабет се отдава до голяма степен на ускорената коронарна атеросклероза, която се развива в по-ранна възраст и прогресира по-бързо до клинично изяви сърдечно-съдови инциденти, отколкото при хората, които нямат диабет [Natali A. 2000; Moreno P. 2000].

Мета-анализ на няколко проучвания изчислява риска за смърт в резултат на сърдечно-съдово заболяване при пациенти с диабет на 2,58 при мъжете и 1,85 при жените, в сравнение с останалото население [Lee W. 2000]. Факторите, които се свързват с повишена смъртност сред диабетиците, са мъжкия пол и по-голямата продължителност на диабета [Gu K. 1998]. Коронарната атеросклероза се дължи на съчетанието на редица метаболитни, хормонални и хемодинамични фактори, които често се съчетават със затлъстяване и водят до ендотелна дисфункция. Независимо от тежестта на коронарната атеросклероза, пациентите с диабет имат повишен риск от сърдечна недостатъчност, като това е резултат от смятан за специфичен процес, познат като диабетна кардиомиопатия, който се характеризира със структурни промени в миокарда и систолна и диастолна дисфункция [Marchetti P. 2007].

Няколко епидемиологични проучвания показват, че при пациенти с диабет **няма ясен гликемичен праг за сърдечно-съдовия риск**, който нараства постепенно

от стойности под диабетните [Stolar M. 2003; Kataoka Y. 2005]. Има данни за това, че при индивиди с предиабет може да се наблюдава повишен риск за развитие на ССЗ дълго преди те да са диагностицирани със захарен диабет, макар че информацията по отношение на силата на тази зависимост е неубедителна [Haffnerl 1990; Levitan2004; Rodriguezl 1999; Wen 2005]. В проучването DECODE с около 30000 участници и период на проследяване от 11 години (329050 човеко-години) се установява, че връзката между честотата на сърдечно-съдови събития и гликемията след ОГТТ се описва с J-крива. [DECODE Study Group. 2003]. Базирайки се на обобщен анализ на данните, проучването DECODE доказва, че индивиди с гликемия на гладно от 4.5-5.0 ммол/л имат най-нисък релативен риск за смъртност от всяка причина (all-cause) и не сърдечно-съдова смъртност (non-cardiovascular mortality). Интересно е, че съществува и силна пропорционална зависимост между стойността на гликемията на 2ч след ОГТТ и бъдещото развитие на ССЗ [Coutinho 1999].

Има данни, че **НГТ вероятно се асоциира с по-висок риск от развитие на макросъдови усложнения** в сравнение с НГГ [DECODE Study Group. 2001]. НГТ повишава релативния риск за СС смъртност до 34% (след аджустирание за други рискови фактори като ИТМ, АН и холестерол) (DecodeStudyGroup 2001). NHANESII показва 42% увеличение на смъртността от всички причини и 19% повишен риск за сърдечно-съдова смърт [Saydah 2001]. Това вероятно се дължи на факта, че при индивиди с НГГ и/или НГТ освен дисгликемията се наблюдават и много други проатерогенни състояния като дислипидемия, артериална хипертония или пре-хипертония, затлъстяване, повишена продукция на проинфламаторни цитокини, ендотелна дисфункция, повишен оксидативен стрес и нарушена фибринолиза. Проучването NHANESIII показва, че асоциацията между НГТ и честотата на нефатален миокарден инфаркт и инсулт се дължи изцяло на традиционни сърдечно-съдови рискови фактори [Qureshi 1998]. В допълнение, очакваната асоциация между честотата на ССЗ и наличието НГТ и НГГ, представено като релативен риск, варира от 0.97 до 1.3 и 1.12 до 1.37 респективно, което показва леко повишение на сърдечно-съдовия риск [Ford 2010]. Проучването Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study демонстрира, че рискът за сърдечно-съдови инциденти се повишава с почти 9% за всеки 1 ммол/л повишаване на КЗГ. Всяко повишаване на HbA1c с 1% също повишава

относителния риск с 1.07. Тези резултати се оказват независими от други сърдечно-съдови рискови фактори (възраст, пол, артериално налягане и дислипидемия) и остават значими след ажустиране за диабетния статус [Gerstein H. 2005]. Независимо от това, връзката между ССЗ и кръвната захар на гладно не е еднозначна в различните проучвания. В Hoorn study (кохортно проучване в Дания) кръвната захар на гладно корелира със смъртността в диабетния но не и в предиабетния, диапазон. Независимо от това, същото проучване показва, че постпрандиалната гликемия и HbA1c имат предиктивна стойност за повишаване на 8-годишния риск от сърдечно-съдова смъртност като при диабетици, така и при недиабетици [De Vegt F. 1999]. В EPIC-Norfolk study повишаването на HbA1c с 1% в рамките на нормалните стойности повишава 10-годишния риск от сърдечно-съдова смъртност [Khaw K. 2004], докато Paris Prospective Study демонстрира удвояване на сърдечно-съдовата смъртност при пациенти с НГТ в сравнение с индивиди с нормогликемия [Balkau B. 1993].

Някои проучвания демонстрират, че **НГТ е по-силен предиктор на сърдечно-съдовата и общата смъртност от НГГ** [Wang J. 2007; DECODE Study Group. 2001], докато други не установяват такава зависимост [Saydah S. 2001; Rodriguez B. 2002; Barr E. 2007]. Един мета-анализ установява повишен риск от сърдечно съдова смъртност съответно при НГГ (дефинирана като кр. захар на гладно 6,1-6,9 ммол/л) (RR 1.19, 95% CI 1.05 – 1.35), НГТ (RR 1.23, 95% CI 1.11 – 1.36), или комбиниран НГГ+НГТ (RR 1.21, 95% CI 1.07 – 1.36), но не и при НГГ, дефинирана като кр. захар на гладно 5.6-6.9 ммол/л (RR1.16, 95% CI 0.94 – 1.42) [Huang Y. 2014]. В последващ мета-анализ на същите автори [Huang Y. 2016] предиабетът (НГГ или НГТ) е свързан с повишен риск от сърдечно-съдово заболяване (относителен риск 1.13, 1.26, и 1.30 за НГГ-ADA, НГГ-WHO и НГТ съответно), коронарна болест на сърцето (1.10, 1.18, и 1.20, съответно), инсулт (1.06, 1.17, и 1.20, съответно) и смърт по всякаква причина (1.13, 1.13 и 1.32, съответно).

Проучването Whitehall II Study установява повишение на сърдечно-съдовия риск при предиабет, дефиниран по критериите на WHO/IEC (КЗГ 6.1-6.9 ммол/л), с 54% (17% след изключване на допълнителни фактори) спрямо 37% при предиабет, дефиниран по критериите на АДА (5.6-6.9 ммол/л) (12% след изключване на допълнителни фактори) [Vistisen D. 2018]. Повишеният риск за сърдечно-съдови заболявания и обща смъртност е документиран и в AusDiab

study, където НГГ се оказва независим предиктор за СС смъртност с HR=2.5 (95%CI: 1.2-5.1) след ажустиране за други рискови фактори за ССЗ, докато НГГ не е свързан с повишена сърдечно-съдова смъртност [Barr E. 2007].

В едно скорошно проучване не се установява повишен риск от обща и сърдечно-съдова смъртност при пациенти с гликиран хемоглобин в предиабетния диапазон (5.7–5.9% и 6.0–6.4%), докато връзката между новодиагностицирания диабет (HbA1c \geq 6.5%) и смъртността е слаба между 4-тата и 8-ата година от проследяването, но става по-силна след 12-тата година [Kowall B. 2020].

Едно проучване при пациенти със стабилна новооткрита коронарна болест не установява разлика в тежестта на **коронарна атеросклероза** и честотата на сърдечно-съдови инциденти при проследяването между пациенти с предиабет и контроли с нормогликемия. Когато обаче в анализа е включено и артериалното налягане, се установява, че пациентите с предиабет и артериална хипертония имат значимо по-висок сърдечно-съдов риск в сравнение с нормогликемични контроли с нормално артериално налягане [Liu H. 2018]. Това се потвърждава и в едно съвсем скорошно проучване, в което НГГ не е свързана с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти в сравнение с нормогликемия, но наличието на НГГ в комбинация с артериална хипертония или артериална хипертония + дислипидемия значително повишава риска [Hashemi Madani N. 2020]. Подобни резултати се наблюдават и при наличие на прехипертония (САН – 120-139 mmHg и/или ДАН 80-89 mmHg) [Huang Y. 2020]. При пациенти с триклонова коронарна болест също не се установява повишен риск от сърдечно-съдова и обща смъртност, както и от сърдечно-съдови инциденти при наличие на предиабет в сравнение с нормогликемия [Yuan D. 2020]. В един мета-анализ обаче е демонстрирана повишена смъртност при пациенти с остър миокарден инфаркт, при които се установява за пръв път предиабет в сравнение с тези, които са с нормогликемия, но този риск остава по-нисък отколкото при новодиагностициран захарен диабет [Laichuthai N. 2020].

От друга странна давността на предиабета вероятно има ефект върху сърдечно-съдовия-риск. Едно скорошно проспективно проучване установява, че риска за наличие на калциралаи плаки на коронарните артерии се увеличава с 1.07 (1.01, 1.13) за всеки 5 години давност на предиабета. Освен това давността на

предиабета е свързана с по-лоша систолна функция и ранна диастолна релаксация на миокарда [Reis J. 2018].

В рамките на срезово проучване е демонстрирана позитивна връзка между предиабета и наличието на артериална ригидност [Wang J. 2014]. Индивидите с предиабет имат данни за субклинична атеросклероза според данните от изследването на cardio-ankle vascular index (CAVI), който е чувствителен индикатор за артериална ригидност и е независим от промените в артериалното налягане [Sun C. 2013]. Рискът за повишен CAVI скор при пациентите с предиабет е 1.29 (95%CI: 1.11-1.48) при мъже и 1.14 (95%CI:1.01-1.28) при жени в сравнение с 2.41 (95%CI:1.97-2.95) при мъже и 2.52 (95%CI: 1.94-3.28) при жени със ЗД2 [Namekata T. 2016].

Предиабетното състояние е свързано с почти 3 пъти по-висока честота на недиагностициран **миокарден инфаркт** (3.5% vs 1.4% при НГТ в сравнение с нормогликемия), като тази разлика се запазва дори след ажустиране за други рискови фактори [Stacey R. 2015]. В проспективно проучване при недиабетни пациенти, хоспитализирани по повод ОМИ с кръвна захар <11.1mmol/l, 35% имат НГТ при изписването. При 3-годишно проследяване 31% изпълняват критериите за захарен диабет [Norhammar A. 2002]. Друго проучване при по-голям брой пациенти демонстрира сходни резултати – при пациенти хоспитализирани по повод остър коронарен синдром 36% имат НГТ и 22% преди това диагностициран захарен диабет [Bartnik M. 2004].

При пациенти с хронична **сърдечна недостатъчност** честотата на предиабет е около 40% от тези без известен захарен диабет [Sharma A. 2014; Matsue Y. 2011; Kristensen S. 2016]. Независимо от това данните за връзката между наличието на предиабет и прогнозата при тези пациенти не са еднозначни. Едно проучване не установява значима връзка между нивата на глюкозата и краткосрочната и дългосрочна смъртност при голяма кохорта от >50 000 пациенти, хоспитализирани по повод сърдечна недостатъчност [Kosiborod M. 2009]. От друга страна проучването CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) ясно демонстрира, че HbA1c е независим рисков фактор за сърдечно-съдова и обща смъртност и хоспитализация по повод сърдечна недостатъчност при пациенти със симптоматична СН. Тази връзка се установява

и при пациенти с предиабет и захарен диабет с повишаване на риска за сърдечно-съдови инциденти с 25% за всяко повишаване на HbA1c с 1% [Gerstein H. 2008]. Тези резултати са в съответствие с други проучвания, които демонстрират, че наличието на предиабет и захарен диабет при хоспитализацията имат предиктивна стойност за риска от смърт и сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти при пациенти със сърдечна недостатъчност в сравнение с нормалните кръвно-захарни нива [Berry C. 2008]. Дори при отсъствие на клинично значима сърдечна недостатъчност предиабетът е свързан със структурни промени в дясното предсърдие и камера и нарушения в систолната и диастолната им функция, които не показват връзка с левокамерната структура и функция или с наличието на допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори [Linssen P. 2020].

Малко на брой проучвания оценяват честотата на предиабет при пациенти с **периферна артериална болест**, като честотата му варира между 26% и 28% [Golledge J. 2014; Rein P. 2010; Green F. 2012]. Не е известно дали наличието на предиабет е свързано с по-лоша прогноза при такива пациенти, докато развитието на диабет е независимо свързано с повишена смъртност [Golledge J. 2014; Kamalesh M. 2009].

Механизмите, които свързват хипергликемията със сърдечно-съдовите заболявания, включват образуването на продукти на неензимното гликиране, свободните радикали, и др. Освен че имат директен увреждащ ефект върху ендотелните клетки, свободните радикали могат да окисляват продуктите на неензимното гликиране и LDL, като по този начин засилват тяхната атерогенност [Marchetti P. 2007].

Интензифицираното лечение и подобреният гликемичен контрол редуцират риска от диабетните усложнения. В проучването UKPDS наблюденията показват, че намалението на HbA1c 1% води до намалението на свързаната с диабета смъртност с 21%, а риска от миокарден инфаркт с 14% [UKPDS Group. 1999]. Смята се че лечението, намаляващо хипергликемията във всяка фаза на ЗД 2 намалява развитието на микросъдовите усложнения, но ключът в превенцията на макросъдовите усложнения е ранното лечение, особено преди клиничната изява на сърдечно-съдовите заболявания.

Множество проучвания демонстрират **асоциацията между микро- и макроваскуларните усложнения** при пациенти със захарен диабет тип 2, което не е неочаквано като се има предвид, че те споделят общи патогенетични механизми. Така например диабетната ретинопатия е свързана с повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност [Rajala U. 2000]. Демонстрирана е и връзката между диабетната ретинопатия и дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия (carotid intima media thickness) при пациенти със ЗД2 [Rema M. 2004]. Срезови [Cruickshanks K. 1993] и лонгитудинални проучвания [Klein R. 1993; Mathiesen E. 1995] установяват връзка между микроалбуминурията, протеинурията и ретинопатията. Друго проучване демонстрира, че захарният диабет и терминалната бъбречна недостатъчност синергично увеличават риска за сърдечно-съдови инциденти [Chang Y. 2014]. Освен това се оказва, че промените в гломерулната филтрация с времето имат предиктивна стойност за риска от остър миокарден инфаркт, като най-висок риск се установява при пациентите, които имат нормален eGFR, но се установява значима редукция с времето [Zuo Y. 2020].

Хипертонията е два пъти по-честа при диабетите и допринася за около 85% от повишения сърдечно-съдов риск. При ЗД 2 хипертонията обикновено се съчетава и с други компоненти на метаболитния синдром като централно затлъстяване, инсулинова резистентност, дислипидемия, хиперкоагуационно състояние, левокамерна хипертрофия, и хиперурикемия. Инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията повишават симпатиковата активност, която се свързва с бъбречна натриева задръжка и предразполага към повишено съдово съпротивление [McFarlane S. 2001; Sowers J. 2001]. Инсулинът обикновено стимулира вазодилатацията и повишава мускулния кръвоток, което пък ускорява глюкозната утилизация [Sowers J. 1996]. Този ефект се опосредства отчасти от продукцията на NO [Steinberg H. 1994], тъй като инсулинът стимулира активността на ендотелната NO-синтаза. Инсулинът не може да засили мускулния кръвоток при пациенти със затлъстяване и диабет в резултат на намалената му способност да стимулира синтезата на NO [Steinberg H. 1996]. Хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност не водят непременно до хипертония. Така например индианците Пима имат повишена честота на затлъстяване,

инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, но сравнително ниска честота на артериална хипертония. Тези наблюдения показват, че връзката между инсулиновата резистентност и хипертонията е сложна и зависи като от генетични, така и от факторите на околната среда.

Хипертонията при диабетиците има специфични особености като хиперволемия, солева чувствителност, изолирана систолна хипертония, изчезване на нощния спад в кръвното налягане и пулса, и повишена склонност към ортостатична хипотония и албуминурия. С напредването на атеросклерозата при пациентите с диабет по-големите артерии губят своята еластичност. Систолното налягане се покачва непропорционално тъй като артериалната система не може да компенсира повишения обем кръв, изтласкан от лявата камера и така се стига до изолирана систолна хипертония, която е по-честа и възниква в сравнително по-млада възраст при диабетиците [Sowers J. 2001; McFarlane S. 2003].

Дислипидемията е един от най-добре изучените фактори за ускорената атеросклероза при пациентите с диабет тип 2. Някои от характеристиките на дислипидемията в тези случаи са специфични за диабета и изглежда повишават склонността към атерогенеза. Пациентите с диабет, и особено тези с тип 2, имат нарушения в плазмените концентрации на липиди и липопротеини, които се срещат значително по-рядко при недиабетици [Ginsberg H. 1991].

Много е вероятно комбинацията от инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, и повишено количество на свободни мастни киселини при пациентите с диабет тип 2 да е подлежащата причина за повишената чернодробна продукция на VLDL, IDL и/или LDL при тези пациенти, с или без абсолютна хипертриглицеридемия [Thomas-Geevarghese A. 2005].

При диабет тип 2 метаболизмът на приетите с храната липиди се усложнява от съпътстващите затлъстяване и хипертриглицеридемия, които се свързват с инсулиновата резистентност. Диабетиците често имат повишени нива на VLDL триглицериди. Свръхпродукцията на VLDL с повишена секреция на триглицериди и апо-B100 изглежда стои в основата на повишените плазмени нива на VLDL при пациенти с диабет тип 2 [Kissebah A. 1982].

Въпреки че пациентите с диабет тип 2 обикновено нямат значимо повишен LDL холестерол, LDL частиците при тях са по-малки и по-плътни от типичните LDL частици. Тези малки плътни LDL са по-податливи на окисление, особено в

условията на лош гликемичен контрол [Chahil T.J. 2006; Mooradian A 2009]. Други данни сочат, че гликирането на LDL може да е засилено при диабет, като по този начин се нарушава разпознаването на липопротеините от техните чернодробни рецептори и се удължава техния полу-живот. Обратно на това, нивата на кардиопротективните фракции – HDL холестерола - са намалени [Gowri M. 1999]. Ниски нива на HDL при диабет тип 2 могат да се наблюдават дори при отсъствие на хипертриглицеридемия.

Дислипидемията при пациенти с предиабет отразява ефектите на инсулиновата резистентност върху липидния метаболизъм [Garg A. 1996]. Независимо от това, дислипидемията не е еднакво изразена при всички пациенти с предиабет, като се смята, че пациентите с НГТ имат по-изразени липидни нарушения, характеризиращи се с хипертриглицеридемия, нисък HDL-холестерол и малки плътни LDL-частици, подобно на пациентите със захарен диабет [Lorenzo C. 2013; Chakarova N. 2009]. От друга страна пациентите с НГТ имат различна по характеристики и тежест дислипидемия, изявяваща се предимно с повишени концентрации на аполипопротеин B, VLDL, LDL и IDL-частици, както и с намален размер на HDL-частиците [Lorenzo C. 2013]. Пациентите с комбинирани въглехидратни нарушения (НГГ+НГТ) имат комбинация от нарушенията, характерни на НГГ и НГТ поотделно и дислипидемията им е идентична на атерогенната дислипидемия, наблюдавана при пациенти с изявен захарен диабет [Lorenzo C. 2013]. Не е ясно обаче до каква степен тези разлики се отразяват на различния сърдечно-съдов риск при тези пациенти.

Инсулиновата резистентност е типична черта на предиабетното състояние (особено НГТ) и оформя т.нар. синдром на инсулинова резистентност, който е ССЗ рисков фактор. Трябва да се има предвид, че хипергликемията и инсулиновата резистентност не са еквивалентни по отношение на ефектите си върху механизмите на инициация и прогресия на атеросклерозата. В процеса на атерогенеза те участват по различен начин [Tabas I. 2010].

Инсулиновата резистентност consistently е определяна като сърдечно-съдов рисков фактор в литературата и няколко клинични проучвания показват, че фармакологичното подобряване на инсулиновата чувствителност може да намали честотата на сърдечно-съдови събития [PROACTIVE study 2005; The BARI 2D Study Group 2009]. Инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията стоят в

основата на метаболитния синдром и могат да предшестват с години появата на диабет тип 2. Според различни автори ИР е налице при 60-70% от случаите на НГГ/НГТ и 85-88% от случаите със ЗД2. ИР се разглежда като самостоятелен рисков фактор за ендотелна дисфункция с последователно активиране на атерогенните механизми. Лицата с диабет тип 2 и ИР са с по-голям процент атерогенни рискови фактори, отколкото инсулин-сензитивните болни с диабет тип 2, което само отчасти може да се обясни с наличието на затлъстяване. Централното затлъстяване е по-добър предиктор за ИР и СС риск отколкото затлъстяването *per se*. Обиколката на талията е добър метод за оценка на интраабдоминалното затлъстяване в широката практика, което корелира с ИР и с инсулиновите нива.

Проспективни проучвания сочат, че хиперинсулинемията може да бъде важен фактор за поява на ИБС. В проучването QuebecHeartStudy хиперинсулинемията на гладно се оказва независим рисков фактор за ИБС при мъже, независимо от другите рискови фактори като АН, ФА за ранна ИБС, ТГ, ЛДЛ, НДЛ-холестерол и апо В [Després J. 1996]. Проучването HelsinkiPolicemenStudy посочва, че дори при отсъствие на изявено нарушение на глюкозната обмяна ИР е независим предсказващ фактор за повишена СС смъртност [Pyörälä M. 1998; 2000]. В проучването San Antonio HeartStudy пациентите без диабет, които попадат в най-високия квинтил на инсулинова резистентност имат двукратно повишена честота на ССЗ след ажустиране за множество сърдечно-съдови рискови фактори [Hanley A. 2002].

В условия на инсулинова резистентност има промяна на баланса между двата основни паралелни пътя на инсулинова сигнализация – фосфатидилинозитол 3 киназия (PI3K) и митоген активирания протеинкиназия (MAP). По отношение на PI3K пътя при инсулинова резистентност инсулинът не може да активира азотен оксид синтетазата (NOS), която да генерира NO. Дефицитът на NO води до ендотелна дисфункция и акцелерирана атеросклероза [Zeng G. 2000; Dimmeler S. 1999]. Ефектът на инсулиновата резистентност върху съдовите гладкомускулни клетки е свързан с намалена активност на Akt киназата, клетъчна апоптоза, изтъняване на фиброзната шапка и некроза в плаката [Fernandez-Hernando C. 2007]. За разлика от PI3K, MAP-пътя остава незасегнат, което води до продължаваща продукция на ендотелин-1, експресия на съдови адхезионни молекули и митогенни стимули, което допринася за акцелерираната атеросклероза,

руптурата на плаката и тромботичната съдова оклузия [Cusi K. 2000]. В условията на предиабет или захарен диабет намалената инсулинова сигнализация води не само до декативиране на NOS [Steinberg H. 1994], но и до оксидативен стрес [Pober J. 2006].

Ендотелната дисфункция е ключов инициращ фактор в развитието на атеросклерозата [Bonetti P. 2003]. Нарушената ендотелна функция, причинена от намалената бионаличност на NO се смята за манифестация на инсулиновата резистентност. Също така, има данни, че дислипидемията, включително повишените нива на свободни мастни киселини, типични за затлъстяване и предиабет, може допълнително да намали бионаличността на NO, заради образуването на свободни радикали, които намаляват „запасите“ на NO [Tripathy D. 2003].

В съдовия ендотел, фосфатидилинозитол 3-киназа-зависима инсулинова сигнализация регулира продукцията на азотен окис (NO), чрез стимулацията на ендотелната NO синтаза. NO има множество роли в съдовата физиология, включително вазодилатация, регулация на гладкомускулната пролиферация и експресия на клетъчни адхезионни молекули (VCAM-1, e-selectin), които са замесени в инициацията на атеросклеротичните плаки [Bian K. 2008]. NO също така действа локално, инхибирайки агрегацията на тромбоцити. В допълнение към тези ефекти върху ендотела, инсулиновата резистентност вероятно играе роля и върху миокарда. В нормални условия, енергията за съкращаване на миокарда се придобива от окисления на СМК (в състояние на глад) или глюкоза (постпрандиално). В състояние на миокардна исхемия изглежда, че глюкозата е предпочитаният енергиен източник, но нарушеният инсулин-медиран глюкозен транспорт в миоцитите допринася за повишената честота на сърдечно-съдови събития при инсулин-резистентни индивиди. Миокардното кръвоснабдяване също търпи промени в условията на инсулинова резистентност [Iozzo P. 2002].

Ендотелната функция не може да бъде директно оценена при хора. Индиректната оценка на ендотелната функция може да бъде биохимична и функционална: чрез оценка на ендотел-зависимата вазодилатация, плазмените нива на освобождаваните от ендотела регулаторни протеини и по всяка вероятност – микроалбуминурията. Някои други съдови характеристики, напр. артериалната нееластичност и дебелината интима/медия на каротидната

артерия, вероятно са зависими от ендотелната функция, но все още не е известно до каква степен.

Функционалната оценка зависи от способността на кръвоносните съдове да дилатират в отговор на редица стимули като напречен стрес и ацетилхолинова инфузия. Стимулите са в резултат на освобождаване на NO от ендотела и чрез тях се оценява ендотел-зависимата вазодилатация. Способността на кръвоносните съдове да дилатират в отговор на симулация, включително и на исхемия, се нарича съдова реактивност или кръвоток-медирана дилатация (flow-mediated dilatation, FMD). Тъй като ендотелните увреди са ранен стадий на атерогенеза, аномалиите в FMD са ранен белег на промени в съдовата стена [Anderson T. 1995]. Патологичен FMD е установен при инсулинова резистентност. Оценката на поток-медираната дилатация се извършва с доплер-ехография на брахиалната артерия, анализ на пулсовата вълна, и плетизмография по време на постисхемична хиперемия [Leung D. 2011].

Затлъстяване и проинфламаторно състояние. В последните десетилетия има повишен интерес към мастната тъкан като ендокринен орган, който секретира голям брой цитокини и биоактивни медиатори, които играят важна роля в инсулиновата чувствителност, възпаление, коагулация и в крайна сметка – атеросклероза [Fantuzzi G. 2007]. Повишеното телесно тегло може да индуцира морфологични и хемодинамични миокардни промени, които да повишат честотата на клинично значими сърдечно-съдови заболявания [Poirier P. 2006]. Инсулин-резистентното състояние генерира нискостепенно хронично системно възпаление с повишена продукция от адипоцитите на инфламаторните маркери - C-реактивен протеин, IL-6, IL-1, TNF- α , което води до ускорена атеросклероза. Положителната корелация между сърдечно-съдовия риск и острофазовите реактанти е доказана от множество проучвания между които IRAS (Insulin Resistant Atherosclerosis study); Women's Health Study; ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities Study); The Rotterdam Study. Няколко проспективни проучвания при здрави индивиди посочват, че CRP е независим рисков фактор за миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, и периферна съдова болест и указват ролята му за оценка на общия съдов риск за първична и вторична превенция. Все пак, рутинното измерване на CRP все още не е възприето от АНА и ADA за оценка на риска при тези индивиди.

Поради факта, че рискът от ССЗ и макроваскуларни усложнения се повишава много преди отключването на тип 2 ЗД, в предиабетното състояние, много автори фокусират вниманието си върху компонентите на **метаболитния синдром** като главни играчи за СС риск при предиабет. Нарушената глюкозна регулация (захарен диабет, НГТ, НГГ) към момента е един от компонентите на последната дефиниция на IDF за метаболитен синдром. Другите компоненти са абдоминално затлъстяване, артериална хипертония, хипертриглицеридемия и намален HDL холестерол. Всеки 3 от тези 5 критерии потвърждават диагнозата метаболитен синдром. Два големи метаанализа показват, че метаболитният синдром е рисков фактор за развитие на ССЗ. Поради големия процент пациенти с предиабет в популацията с метаболитен синдром, може да се приеме, че предиабетът също е свързан с повишен риск от макросъдови усложнения [Gami A. 2007; Mottillo S. 2010].

ИЗВОДИ

1. Микро- и макроваскуларните усложнения се установяват с по-висока честота при пациенти с предиабет, отколкото при контроли с нормогликемия
2. Освен с гликемията тези усложнения често показват ясна връзка с други метаболитни нарушения като АХ, дислипидемия и метаболитния синдром като цяло
3. Интерес представляват различните механизми за развитие на диабетни усложнения при пациенти с предиабет и ролята на други метаболитни фактор извън гликемията

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящето изследване е да се оцени наличието и тежестта на макро- и микроваскуларни усложнения при пациенти с ранни нарушения във въглехидратната обмяна (предиабет и новооткрит захарен диабет) с помощта на комбинация от клинично-лабораторни и инструментални методи и да се проучи връзката им с някои класически метаболитни показатели и нови маркери за съдов риск

ЗАДАЧИ:

1. Да се оцени наличието и тежестта на микро- и макроваскуларни усложнения на ЗД при пациенти с предиабет и новооткрит захарен диабет с помощта на инструментални методи (изследване на дебелина на интима медиа на а. каротис, изследване на ендотелната функция, изследване за наличие на периферна невропатия, изследване на автономната нервна система, изследване на очните дъна и микроалбуминурия)
2. Да се проследи връзката между нивата на някои класически метаболитни показатели (антропометрични измервания и индекси, инсулинова резистентност, липиден профил, артериално налягане) и данните за микро- и макроваскуларни усложнения
3. Да се проследи връзката между някои нови маркери за микро- и макроваскуларен риск (Pentosidine, soluble RAGE (advanced glycosylation end-products receptor), CD36, serum paraoxonase-1, soluble CD40L (CD40 ligand), osteoprotegerin, irisin, VCAM-1, VEGF-A, MCP-1, VEGF-R2, VEGF-R1, VEGF-R3/FLT-4, ICAM-1, Peroxiredoxin 4, Selenoprotein P, Kallistatin, TXNIP, сиалова киселина, Copeptin, FGF23, Klotho, IL-18, лептин, адипонектин, резистин, висфатин, оментин, хемерин, васпин, ретинол-свързващ протеин 4), въглехидратния статус, класическите метаболитни рискови фактори и данните за микро- и макроваскуларни усложнения

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В проучването бяха включвани пациенти, хоспитализирани в Клиниката по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ «Александровска», отговарящи на съответните включващи и изключващи критерии:

Включващи критерии

- Възраст 30 -75 години
- Затлъстяване (ИТМ \geq 30 кг/м²) И
- Нормогликемия ИЛИ
- Нарушен въглехидратен толеранс (кръвна захар на 120 мин от ОГТТ 7,8-11,0 ммол/л) и/или нарушена гликемия на гладно (кр. захар на гладно 6,1-6,9 ммол/л) ИЛИ
- Новооткрит захарен диабет тип 2 (през последния 1 месец)

Изключващи критерии

- Прием на метформин или друг антидиабетен медикамент последните 3 месеца преди включване в проучването
- Доказано сърдечно-съдово заболяване (исхемична болест на сърцето, ОМИ и/или реваскуларизация, исхемичен мозъчен инсулт или периферна артериална болест)
- Умерено и тежко бъбречно (GFR <60 ml/min/1.73m²) или чернодробно заболяване, сърдечна недостатъчност (NYHA клас III или IV)
- Злокачествено заболяване

Всички пациенти, включени в проучването подписаха информирано съгласие за участието си в проекта.

Бяха използвани следните методи на изследване:

1. Антропометрични изследвания

- ръст
- тегло
- пресмятане на ИТМ (теглото в кг, разделено на ръста в м на квадрат)
- обиколка на талията (WC) - измерването се прави по средата на разстоянието между ребрената дъга и илиачния гребен
- обиколка на ханша - измерването се прави на нивото на големия трохантер
- пресмятане на отношението талия/ханш (WHR)
- пресмятане на отношението талия/ръст (WSR)
- импедансно измерване на % мастна тъкан (апарат Tanita TBF-215)
- изчисляване на следните индекси:

- body shape index [ABSI] [Krakauer N. 2012]

$$ABSI = \frac{WC}{BMI^{2/3} Height^{1/2}}$$

- body roundness index [BRI] [Thomas D. 2013]

$$BRI = 364.2 - 365.5 \times \{1 - [(WC(m)/2\pi) / (0.5 \times height(m))]^2\}^{1/2}$$

- Hip index [Krakauer N. 2016]

$$HI \equiv HC \left(\frac{H}{\langle H \rangle} \right)^{0.310} \left(\frac{W}{\langle W \rangle} \right)^{-0.482}$$

- weight-adjusted-waist index (WWI) [Park Y. 2018]

$$WWI = \frac{WC}{\sqrt{weight}}$$

- VAI (visceral adiposity index) [Amato M. 2010]

$$\text{Males : VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{39.69 + (1.88 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TC}}{0.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\text{HDL}} \right)$$

$$\text{Females : VAI} = \left(\frac{\text{WC}}{36.58 + (1.89 \times \text{BMI})} \right) \times \left(\frac{\text{TC}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\text{HDL}} \right)$$

Предполага се, че при здрав възрастен без затлъстяване и с нормални нива на триглицеридите и HDL-холестерола VAI=1, докато оптималните прагови стойности за идентифициране на дисфункция на висцералната мастна тъкан и кардиометаболитен риск варират между 1.9 и 2.23 във възрастта над 30 години [Amato M. 2011]

- Atherogenic index of plasma (AIP) [Dobiasova M. 2001]

$$\text{Atherogenic index of plasma (AIP)} = \log (TG/HDL-C)$$

- Lipid accumulation product (LAP) [Kahn H. 2005]

$$\text{Males: } [WC (cm) - 65] \times [TG (mmol/l)]$$

$$\text{Females: } [WC (cm) - 58] \times [TG (mmol/l)]$$

- Metabolic score for insulin resistance (METS-IR) [Bello-Chavolla O. 2018]

$$\text{Ln}((2 * G0) + TG0) * \text{BMI} / (\text{Ln}(\text{HDL-c}))$$

2. Изследване на въглехидратната обмяна

– Орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) с изследване на кр. захар и имунореактивен инсулин (ИРИ) на 0 мин, 60 мин и 120 мин. Изчислени бяха следните индекси:

- Homeostasis model assessment (HOMA-IR) [Matthews D. 1985]

$$\text{fasting blood glucose [mmol/l]} * \text{fasting plasma insulin } [\mu\text{U / ml}] / 22.5$$

Инсулинова резистентност се приемаше при ИРИ 0 мин > 17 mU/l, ИРИ 60 мин > 130 mU/l, ИРИ 120 мин > 80 mU/l, НОМА-индекс > 2,6 [Ascaso 2001; 2005; Arancibia 2014]

- Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) [Katz A. 2000]

$$1 / (\log \text{fasting blood glucose [mmol/l]} + \log \text{fasting plasma insulin [\mu U / ml]})$$

- Bennett

$$1 / \ln(K3Г) \ln(\text{ИРИ } 0)$$

- Stumvoll ISI_{OGTT}-Index [Stumvoll M. 2000]

$$(0,222 - 0,00333 * \text{ИТМ} - 0,0000779 * \text{ИРИ}120 * 6,945 - 0,00422 * \text{възраст})$$

- Homeostasis Model Assessment – Beta-Cell Function (HOMA-B)

[Matthews D. 1985]

$$\text{fasting plasma insulin [\mu U / ml]} * 20 / (\text{fasting blood glucose [mmol/l]} - 3.5)$$

- Belfiore-Index [Belfiore F. 1998]

$$2 / (((0.5 * \text{fasting blood glucose [mmol/l]} + 60 \text{ min mean blood glucose [mmol/l]} + (0.5 * 120 \text{ min blood glucose [mmol/l]})) * (((0.5 * \text{fasting plasma insulin [\mu U / ml]} + 60 \text{ min plasma insulin [\mu U / ml]} + (0.5 * 120 \text{ min plasma insulin [\mu U / ml]})) / 638) + 1)$$

- Gutt-Index [Gutt M. 2000]

$$(75000 + (\text{fasting blood glucose [mmol/l]} - 120 \text{ min blood glucose [mmol/l]} * 0.19 * \text{weight [kg]} / 120) / ((\text{fasting blood glucose [mmol/l]} + 120 \text{ min blood glucose [mmol/l]} / 2) / \text{LOG}_{10}((\text{fasting plasma insulin [\mu U / ml]} + 120 \text{ min plasma insulin [\mu U / ml]} / 2)$$

- McAuley (McA) [McAuley K. 2001]

$$\exp [2.63 - 0.28 \ln (\text{insulin in mU/L}) - 0.31 \ln (\text{triglycerides in mmol/L})]$$

3. Лабораторни изследвания

- ПКК
- СУЕ
- АСАТ, АЛАТ, GGT
- Tchol, TG, HDL, LDL, VLDL

- креатинин
- пикочна киселина

Всички рутинни лабораторни изследвания бяха проведени в Централна Клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД (референтна лаборатория за страната) непосредствено след вземането на кръвта.

4. Класически сърдечно-съдови рискови фактори

- *Артериална хипертония* се приемаше при установено артериално налягане $\geq 140/90$ и/или провеждано антихипертензивно лечение.
- *Дислипидемия* се приемаше при установени общ холестерол $> 5,2$ ммол/л, и/или HDL $< 1,3$ ммол/л за жените и $< 1,0$ ммол/л за мъжете и/или триглицериди $> 1,7$ ммол/л и/или провеждано лечение.
- *Метаболитен синдром* се приемаше според критериите на IDF и АНА/NHLBI от 2009 г при наличие на поне 3 от общо 5 рискови фактора: повишена обиколка на талията (> 80 см за жени > 94 см за мъже), повишени нива на триглицериди ($\geq 1,7$ ммол/л), понижен HDL-холестерол ($< 1,3$ ммол/л за жените и $< 1,0$ ммол/л за мъжете), повишено артериално налягане ($\geq 130/85$ mmHg) и повишена плазмена глюкоза на гладно ($\geq 5,6$ ммол/л) [Alberti K. 2009]. Регистрираха се и броя на наличните критерии при всеки пациент.

5. Оценка на сърдечно-съдовия риск

- Рискът от развитие на коронарна болест на сърцето (10-годишен) беше оценен с помощта на **FRAMINGHAM risk score** [<https://www.mdcalc.com/framingham-risk-score-hard-coronary-heart-disease>]. Рискът беше категоризиран както следва: $< 10\%$ - нисък, $10-20\%$ - умерен и $> 20\%$ - висок.
- Рискът от сърдечно-съдова смърт беше оценен с помощта на **Systematic COronary Risk Evaluation – SCORE** [Conroy R. 2003] (таблици за висок риск) [<https://www.escardio.org/Education/Practice-Tools/CVD-prevention->

[toolbox/SCORE-Risk-Charts](#)]. Рискът беше категоризиран както следва - 0.0–0.9% - нисък, 1.0–4.9% - умерен и > 5% - висок [Piepoli M. 2016]

6. Маркери за чернодробна стеатоза

- FIB-4 [Sterling R. 2006]

$$(Age \times AST) / (Plts \times \sqrt{ALT})$$

FIB-4 скор <1,45 има негативна предиктивна стойност 90% за напреднала чернодробна фиброза (Ishak fibrosis score 4-6), а FIB-4 скор >3,25 има 65% позитивна предиктивна стойност за напреднала фиброза.

- Hepatic sterosis index (HSI) [Lee J. 2010]

$$8 \times (ALT/AST \text{ ratio}) + BMI (+2, \text{ if female}; +2, \text{ if diabetes mellitus})$$

HSI има висока предиктивна стойност за риска от неалкохолна стеатозна болест - AUC (95% confidence interval, 0.801-0.824). Стойност на HSI <30.0 има 93.1% чувствителност за изключване на NAFLD, докато стойност >36.0 има 92.4% специфичност за потвърждаване на NAFLD.

- Fatty liver index (FLI) [Bedogni G. 2006]

$$\left(e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745} \right) / \left(1 + e^{0.953 \times \log_e(\text{triglycerides}) + 0.139 \times BMI + 0.718 \times \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \times \text{waist circumference} - 15.745} \right) * 100$$

Стойностите на FLI варират между 0 и 100:

FLI < 30 (negative likelihood ratio = 0.2) изключва чернодробна стеатоза

FLI ≥ 60 (positive likelihood ratio = 4.3) потвърждава чернодробна стеатоза

- NAFLD liver fat score (NAFLD-LFS) [Kotronen A. 2009]

$$NAFLD - LFS = -2.89 + 1.18 * MS(yes = 1 / no = 0) + 0.45 * T2DM(yes = 2 / no = 0) + 0.15 * I_0 + 0.04 * AST - 0.94 * AST / ALT;$$

- TyG Index [Simental-Mendía L. 2016]

$$Ln[Fasting triglyceride (mg/dl) \times Fasting glucose (mg/dl)]/2$$

Най-добрият cutoff на TyG за скрининг за чернодробна стеатоза е 4.58 (sensitivity 0.94, specificity 0.69), а за скрининг за неалкохолен стеатохепатит 4.59 (sensitivity 0.87, specificity 0.69).

7. Нови маркери за съдов риск

Бяха изследвани следните нови маркери за съдов риск:

<u>Инфламаторни и антиинфламаторни маркери</u>	IL-18, MCP-1, serum paroxonase-1
<u>Маркери за оксидативен стрес</u>	Thioredoxin-interacting protein, Peroxiredoxin 4
<u>Маркери за неензимно гликиране</u>	soluble RAGE, Pentosidine
<u>Адипоцитокени и миокини</u>	лептин, адипонектин, резистин, висфатин, оментин, хемерин, васпин, ретинол-свързващ протеин 4, иризин
<u>Клетъчни адхезионни молекули и вазоактивни растежни фактори</u>	VCAM-1, VEGF-A, VEGF-R2, VEGF-R1, VEGF-R3/FLT-4, ICAM-1
<u>Показатели на Са-Р обмяна</u>	FGF23, Klotho, osteoprotegerin, ПТХ, 25(ОН)Д
<u>Други маркери</u>	soluble CD40L (CD40 ligand), Selenoprotein P, Kallistatin, сиалова киселина, Copeptin

Използвани китове:

Маркер	Метод	Произодител
Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGF-R1)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGF-R2)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Vascular endothelial growth factor receptor 3 (VEGF-R3)	Platinum ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Peroxiredoxin-4	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Selenoprotein P	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Kallistatin	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Thioredoxin-interacting protein (TXNIP)	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Сиалова киселина	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).

Копептин	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
25(ОН)Д	Электрохемотруминисцентен (ECLIA) метод	RocheDiagnosticsGmbH, D-68305 Mannheim
Паратхормон	электрохемотруминисцентен (ECLIA) метод	RocheDiagnosticsGmbH, D-68305 Mannheim
Klotho	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Fibroblast growth factor 23 (FGF23)	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Ирисин	ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Остеопротегерин	ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
Пароксоназа-1	ELISA метод	MyBioSource, San Diego (USA).
Пентозидин	ELISA метод	BIORBYT, UK
sCD40L	ELISA метод	eBioscience, Bender MedSystems GmbH
sRAGE	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
IL-18	ELISA метод	MBL, Medical & Biological Laboratories CO, LTD
Лептин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
Адипонектин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
Резистин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
Оментин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
Хемерин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic
Васпин	ELISA метод	BioVendor, Czech Republic

Кръвта за изследване на изброените маркери беше центрофугирана за 15 минути на 4000 оборота/мин веднага след вземането и отделеният серум беше съхраняван при (-80°C) до момента на изследването му.

Пациентите бяха категоризирани в зависимост от витамин Д статуса си както следва [Holick M. 2011]:

- оптимални нива ≥ 75 nmol/l (≥ 30 ng/ml)
- недостатъчност 50-74,9 nmol/l (20.0–29.9 ng/ml)
- дефицит $\leq 49,9$ nmol/l (<20.0 ng/ml)

8. Инструментални изследвания

- **Измерване на дебелина на интима медиа** на а. каротис комунис (СІМТ)-Измерването на ІМТ е неинвазивен ултразвуков биомаркер за ранна атеросклероза. Системата Cardio Health Station (<http://www.panasonic.com/business/medicalvideo/CardioHealth/>), Panasonic извършва автоматизирана оценка на ІМТ, вземайки предвид данните на индивидуалния пациент, като прави комбинирана оценка между данните от ехографското изследване и Frammingham risk score (традиционен сурогатен скор за оценка на сърдечно-съдовия риск). Методът е одобрен от американската Food and Drug Administration (FDA). Апаратурата и софтуера са аналогични на наличните на пазара модерни ултразвукови системи. Основното предимство на Cardio Health Station е свързано с автоматизираното измерване на дебелината на интима медиа, което позволява по-голяма точност и повторяемост на резултатите.

Процедура на изследването: Пациентът лежи по гръб с глава, завъртяна на 45 градуса с помощта на специална възглавница (осигурена от производителя). С помощта на 9-MHz линеарен трансдюсер се визуализира екстракраниалната част на общата каротидна артерия. След това съдът се проследява краниално до достигане на бифуркацията. Наличието или липсата на плака се определят

на трансверзалните срезове. Плаката се дефинира като фокално задебеляване на стената с дебелина повече от 1.5 мм. След локализиране на плаката трансдюсерът се завърта лонгитудинално на артерията. Дебелината на интима медия на общата каротидна артерия се измерва на далечната стена на артерията на 1 см от бифуркацията, като за целта водещата линия се позиционира върху бифуркацията и зоната на интерес (Region of interest – ROI) отстои на 1 см от нея. Ултразвуковата система разполага със сензор, разположен в трансдюсера, който отчита ъгъла на сканиране. В случая при всички изследвания по подразбиране беше използвана латерална позиция (125°-145° вдясно, 215°-235° вляво). В хода на изследването ултразвуковата система постоянно следи промяната в диаметъра на каротидната артерия, чрез което се определя времето на систола и диастола без да има нужда от външна електрокардиограма. В рамките на зоната на интерес (ROI) системата прави 24 пространствени измервания при 200 кадъра/сек, като по този начин се правят общо 4800 измервания в секунда. Полученият резултат за дебелина на интима медия е усреднената стойност от 24 измервания на 1 см от каротидната бифуркация в края на диастолата.

За изчисление на средната стойност на интима медия се използват по 2-3 измервания под различен ъгъл от двете страни, като се взема средната стойност. При здрави индивиди на средна възраст за нормални се приемат стойности до 0.6-0.7 мм, като стойности над 1 мм са свързани със значимо повишение на риска от сърдечно-съдови заболявания [Jacoby D. 2004] и по-специално коронарна болест на сърцето [Liu D. 2020].

- изчисляване на индекса глезен/мишница (Ankle-Brachial Index – ABI). ABI представлява отношението между систолното налягане в глезена и брахиалното систолно налягане и дава информация за наличието на периферна артериална болест

Процедура на изследването: Измерването се прави в легнало положение след поне 10 минути покой. Артериалното налягане на двете ръце се измерва с помощта на сфигмоманометър и стетоскоп. Сistolното артериално налягане на глезена се измерва с помощта на пневматичен маншет и портативен доплер доплер за периферни съдове Nicolet Elite, САЩ (5 MHz), като маншетът се

поставя проксимално от малеолите и се надува 20 mmHg над стойността, при която изчезва доплеровият сигнал, след което маншетът започва бавно да се изпуска (1 mmHg/сек). Стойността при която отново се появява доплеров сигнал се приема за систолното артериално налягане.

Индексът глезен-мишница се изчислява за всеки крак поотделно. ABI обикновено е >1 но при наличие на периферна артериална болест е <1. Нормалният ABI надеждно изключва периферна артериална болест в >90% от случаите.

ABI	Интерпретация
>1.4	Калциране на съда
1.0-1.4	Нормални стойности
0.9-1.0	Гранични стойности
0.8-0.9	Лека периферна артериална болест
0.5-0.8	Умерена периферна артериална болест
<0.5	Тежка периферна артериална болест

- **изследване на ендотелната функция с апарат EndoPat-EndoPAT**(Itamar Medical, Israel) е неинвазивен метод за оценка на съдовата реактивност без недостатъците на конвенционалното ултразвуково измерване. EndoPAT отчита плетизмографски промените в налягането на пръстите, причинено от артериалния пулс и го трансформира в периферен артериален тон (PAT – Peripheral Arterial Tone). Ендотел-медицираните промени в съдовия тонус след оклузия на брахиалната артерия рефлектират в хиперемичен отговор, който е мерило за артериалната ендотелна дисфункция (LnRHI). Стойности на LnRHI <0,51 са индикатор за ендотелна дисфункция. Извършване на измерване на контралатералната ръка служи като контрола на не-ендотел зависимите промени в съдовия тонус. В допълнение, EndoPAT може да се използва за измерване на артериалната плътност: т.нар индекс на усилване – (AI – augmentation Index). Методът е одобрен от американската FDA и е CE-маркиран (Европейска регулация) за оценка на ендотелната дисфункция.

Процедура на изследването: Пациентът се инструктира от предходния ден да не се храни поне 4 часа преди изследването и да не консумира кофеин поне 12 часа преди това. Изследването се провежда след поне 20 минути покой в тиха стая с температура 21–24°C. Пациентът се инструктира да не се движи и да не говори по време на цялото изследване.

След предварително измерване на артериалното налягане на показалците на двете ръце (или друг пръст в случай на нарушено кръвоснабдяване на показалеца) се поставят накрайници, свързани с пневматичен плетизмограф, който упражнява постоянно равномерно налягане на дисталната част от пръстите на пациента и позволява измерване на промените в пулсовия обем. Амплитудата на пулсовата вълна се записва базално за период от 5-7 минути, след което маншетът за артериално налягане, поставен на недоминантната ръка се надува поне 60 mmHg над систолното артериално налягане (минимум 200 mmHg и максимум 300 mmHg). Периодът на оклузия продължава точно 5 минути (± 15 секунди), след което маншетът бързо се изпуска и записът продължава за още 5 минути. Записът на ръката без оклузия (контролна ръка) служи за корекция спрямо нормалните физиологични флуктуации на съдовия тонус. Получените данни се анализират с помощта на автоматизиран компютърен алгоритъм, заложен в софтуера на апарата.

Индексът на ендотелна функция се изразява чрез две основни стойности – индекс на реактивна хиперемия (Reactive Hyperemia Index - RHI) и същият индекс след логаритмична трансформация (LnRHI). RHI се дефинира като отношението на средната пулсова амплитуда по време на 1 минута след точно 90 секунди реактивна хиперемия в сравнение със средната пулсова амплитуда в преоклузионния период. LnRHI дава възможност за дистрибуция на резултатите, по близка до нормалната и затова се използва вместо RHI при статистическата обработка на данните. Нормалните стойност на LnRHI са над 0.51. Стойности на LnRHI < 0,51 са индикатор за ендотелна дисфункция.

- изследване на автономната нервна система с апарат SudoScan – SUDOSCAN (Impeto Medical, Paris, France) е нов метод за бърза, неинвазивна оценка и количествено измерване на судомоторната функция. За извършване на оценката на судомоторната функция се поставят нисковолтажни електроди на ръцете и краката на пациента с цел – екстракция на хлорните

йони от потта. Това води до протичане на електрохимична реакция между потта и електродите. Електрохимичната потна проводимост е директно зависима от способността на потните жлези да транспортират хлорни йони и рефлектира пряко състоянието на С-влакната, оценено чрез кожна биопсия. По този начин се изчислява и риска от автономна невропатия. Методът е с добра репродуктивност – до 5-10% разлика между две последователни измервания и не се влияе от състоянието на гликемията. Също така корелира добре с утвърдените методи за оценка на периферна невропатия – VPT (*Vibration Perception Threshold* оценен чрез вибротезиометър).

SUDOSCAN се състои от две двойки електроди (за ръцете и краката съответно), свързани с компютър, осъществяващ запис и анализа на данните. Тестът е неинвазивен и не изисква специална подготовка.

Процедура на изследването: Пациентът поставя дланите на ръцете си (след премахване от тях на всички украшения) и стъпалата си върху електродите за 2-4 минути, през което време от апарата автоматично се прилага ниско-волтажно напрежение (<4 V). Апаратът измерва електрохимичната кожна проводимост (ESC) в микро-Сименци (μS). Електрохимичната потна проводимост е директно зависима от способността на потните жлези да транспортират хлорни йони и рефлектира пряко състоянието на С-влакната, оценено чрез кожна биопсия. По този начин се изчислява и риска от автономна невропатия. Методът е с добра репродуктивност – до 5-10% разлика между две последователни измервания и не се влияе от състоянието на гликемията.

- **изследване за наличие на периферна невропатия** – оценка на тактилен (с помощта на 10g монофиламент), температурен (с помощта на термален дискриминатор) и вибрационен усет (с помощта на 128Hz камертони биотезиометър) и сухожилно-надкостни рефлексии (с помощта на неврологично чукче) и изчисляване на риска за периферна невропатия (*Neuropathy disability score*).

- **изследване на автономната нервна система с апарат CARDIOSYS EXTRA (MDE GmbH, Heidelberg)** - дава възможност за мониторинг и запис на 12-канално ЕКГ с последващ спектрален анализ (вариабилност на сърдечната честота, вариабилност на QT-интервала, QT-

дисперсия), както и за провеждане на тестовете на Ewing, изследващи сърдечно-съдовата автономна нервна функция.

Изследването на автономната нервна система беше проведено сутрин след поне 12 часа без прием на храна, алкохол, кофеин и медикаменти, повлияващи сърдечно-съдовата система и поне 15-20 минути покой.

Вариабилността на сърдечната честота отразява флукуациите във времевите интервали между съседни сърдечни цикли. Тя отразява невро-кардиалната функция и се генерира от взаимодействието между ЦНС и сърцето и динамични нелинейни функции на автономната нервна система.

Оценката на вариабилността на сърдечната честота, QT-интервала и QT-дисперсия се осъществяваше чрез анализ на 12-канален ЕКГ запис за поне 5 минути чрез честотен (frequency domain) и времеви (time domain) анализ:

Frequency domain analysis

High frequency component (HF)(0.15-0.40 Hz) - Синхронен с дишането (дихателна аритмия)и отразява вагусовия тонус

Low frequency component (LF)(<0.04 – 0.15 Hz) - Свързан с промените във вазомоторния тонус (периодични вариации в АН) и отразява симпатikusовия и вагусовия тонус

Отношение LF/HF- отношението между нискочестотния и височестотния компонент. Повишава се при симпатikusова доминация.

Time domain analysis

- Стандартно отклонение на RR интервалите (**SDRR/SDNN**)
- Средната разлика между последователни RR интервали (**RMSSD**)
- Брой RR интервали за определен период, където разликата между последователните RR интервали надхвърля 50 ms (**RR50**)
- Процент на последователни RR интервали с разлика > 50ms(**PNN50**)
- Интеграл на плътността на хистограмата на RR интервалите, разделен на нейната височина (**HRVi**)

Пациентите бяха разделени спрямо възраст-специфичните стойности (SDNN, rMSSD, PNN50) на показателите за краткосрочно измерване на Time domain analysis (5 мин) на 3 групи - < 25 перцентил; 25-75 перцентил и >75 перцентил

[Dantas E. 2018]

Проби на Юинг

- Промяна на сърдечната честота в отговор на вдишване и издишване. Тестът се базира на феномена, наречен „дихателна аритмия“. На фона на продължаващ ЕКГ запис пациентът диша дълбоко със скорост 6 вдишвания в минута (5 секунди вдишване и 5 секунди издишване) общо 3 пъти. Изчислява се разликата между най-ниската и най-високата честота.
- Промяна на сърдечната честота в отговор на приома на Валсалва (издишване срещу 40 mmHg за 15 секунди). Този тест оценява функцията на барорецепторите и се базира на форсирано издишване срещу усилие. Повишеното трансторакално налягане механично води до преходно повишение на артериалното налягане, което чрез активация на барорецепторите е свързано с лека брадикардия (фаза I). След това поради намаления венозен приток и ниския пулсов обем артериалното налягане спада с последваща компенсаторна тахикардия (фаза II). Когато издишването се преустанови (фаза III), се наблюдава допълнително преходно спадане на артериалното налягане и повишаване на сърдечната честота поради експанзия на пулмоналното съдово дърво. Във фаза IV вероятно поради активация на баро-рецепторите е налице рязко покачване на артериалното налягане над изходното с последваща брадикардия. На базата на описаните промени в хемодинамичните параметри могат да бъдат направени редица изчисления, като най-важното от тях е индексът на Валсалва. Той се изчислява като се раздели най-дългият RR-интервал във фаза IV на най-късия RR-интервал във фаза II и в самото начало на фаза III.
- Промяна на сърдечната честота в отговор на изправяне (30:15 RR интервал) Този тест, заедно с теста за промяната в артериалното налягане в отговор на изправяне оценяват хемодинамичния отговор при преминаване от легнало в изправено положение. Затова двата теста бяха провеждани едновременно. При преминаване в изправено положение голямо количество кръв се преразпределя в кръвоносните съдове на долните крайници, което намалява венозния приток към сърцето и ударния му обем. За да бъдат поддържани в норма основните

хемодинамични параметри се инициира физиологична компенсаторна реакция. Тя има няколко основни фази – незабавен отговор към острото спадане на артериалното налягане и значимо повишаване на сърдечната честота (първите 30 секунди), фаза на ранна стабилизация, която настъпва след 1-2 минути и отговор на продължителна ортостаза, която продължава повече от 5 минути. Оценката на промените в сърдечната честота (30:15 RR интервал) се прави по време на началната фаза на адаптация към ортостаза (първите 45 секунди) и отношението се изчислява като разликата между най-дългия (около 30-ти) и най-късия (около 15-ти) RR интервал след изправяне.

- Понижаване на систолното кръвно налягане при изправяне. Промените в артериалното налягане се проследяват до 10тата минута след преминаване в изправено положение чрез периодични измервания на АН.
- Повишаване на диастолното кръвно налягане при продължително стискане с ръце. Тестът се базира на промените в артериалното налягане по време на изометрично стискане на динамометър с доминантната ръка с около 30% от максималната сила за 3-5 минути. Измерването на артериалното налягане се прави на недоминантната ръка през интервали от 1 минута. Повишаването на диастолното артериално налягане е резултат от повишението на сърдечната честота без значимо повишение на периферното съдово съпротивление.

Интерпретация на тестовете на Юинг:

Тест	Норма (0 т)	Гранични стойности (1 т)	Абнормни стойности (2 т)
Парасимпатикусова функция			
Дълбоко дишане (у/мин)	≥15	11-14	≤10
Валсалва	≥1.21	1.11-1.20	≤1.1
30:15 RR	≥1.04	1.01-1.03	≤1.0
Симпатикусова функция			
АН при изправяне	<10	11-29	≥30
Handgrip	>16	11-15	≤10

В зависимост от общия брой точки пациентите се класифицираха в три групи по скалата на Bellavere [Bellavere F. 1983]:

- 0-1 т. – липсва автономна невропатия
- 2-4 точки – „гранични резултати”, вероятно е налице лека автономна невропатия.
- 5-10 точки – тежка автономна невропатия

Наличието на 5 или повече точки е индикатор за по-напреднала автономна невропатия, тъй като означава засягане както на парасимпатикуса, така и на симпатикуса.

За определяне честотата на КАН, тя беше дефинирана като наличие на два или повече абнормни теста според критериите на Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group [Spallone V. 2011].

- скрининг за сънна апнея с помощта на пулсоксиметър SleepCare, BMC.
Това устройство от BMC Medical Co е предназначено както за откриване на нарушения в дишането по време на сън, така и за контрол на спазването от

страна на пациента на терапията с CPAP. Апаратът дава възможност за записване на въздушен поток от носа и устата, хъркане, сърдечен ритъм, кислородната сатурация и oro-назалния въздушен поток по време на сън, оценка на тежестта и броя на десатурациите, изчисляване на Oxygen Desaturation Index (среден брой десатурации, дефинирани като поне 4% намаление на сатурация в сравнение със средната сатурация за предходните 120 секунди за поне 10 секунди).

Пациентите бяха инструктирани сами да стартират записа на пулс-оксиметъра непосредствено преди сън, както и да го прекратят незабавно след събуждане сутрин. Анализът на записа се осъществяваше с помощта на софтуера PolyLogic Analysis Software for SleepView, BMC, версия 2.96.4.

Статистическа обработка на данните

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25, IBM. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. **Дескриптивен анализ** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разбити по групи на изследване.

2. **Вариационен анализ** – изчисляване оценките на централната тенденция и разсейване.

3. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.

4. **Непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка вида на разпределението. При правилно разпределение бяха използвани параметрични методи, а при неправилно разпределение или хомогенност променливите биваха включвани в анализа след логаритмична трансформация. В случаите, когато и след логаритмичната трансформация не беше постигнато нормално разпределение, бяха използвани непараметрични методи.

5. **Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

6. ***T-тест на Стюдънт*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

7. ***Непараметричен тест на Крускал-Уолис*** – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

8. ***Непараметричен тест на Ман-Уитни*** – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

9. *Chi – квадрат критерий*

10. ***Корелационен анализ*** – за проверка наличието на линейна зависимост между количествени признаци.

11. ***Бинарна логистична регресия и множествена регресия***– за количествена оценка влиянието на изследваните фактори.

12. ***ROC крива*** – за определяне прагови стойности на количествени признаци с цел класификация на определени състояния.

РЕЗУЛТАТИ

Класически сърдечно-съдови рискови фактори

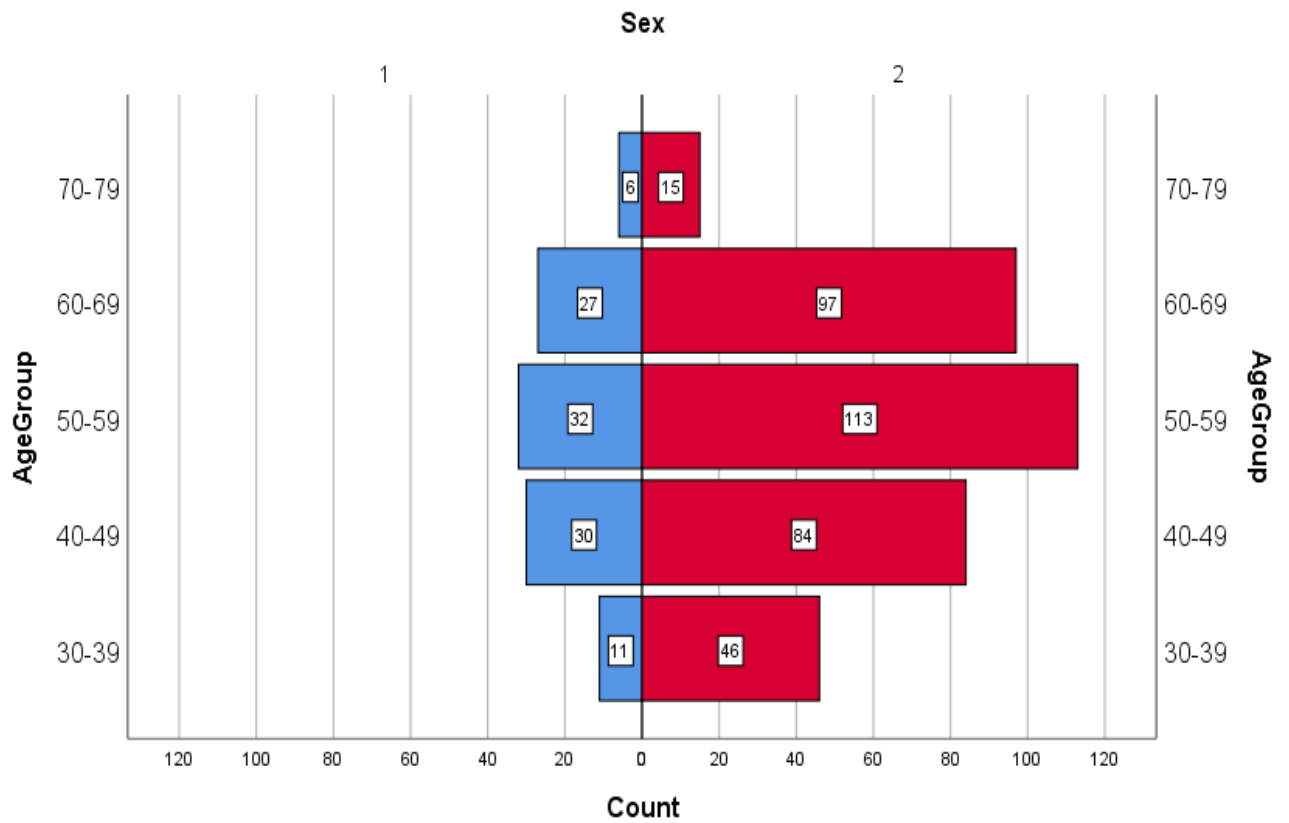
Изследваният клиничен контингент обхваща 461 пациенти на средна възраст $53,2 \pm 10,7$ години, разделени в три групи - *група 1* затлъстяване без въглехидратни нарушения ($n=182$), *група 2* с предиабет ($n=193$) и *група 3* с новооткрит захарен диабет ($n=86$).

От включените в извадката участници в проучването 106 (23%) са мъже и 355 (77%) жени (фиг. 2). От изследваните жени 233 (65,8%) бяха в менопауза.



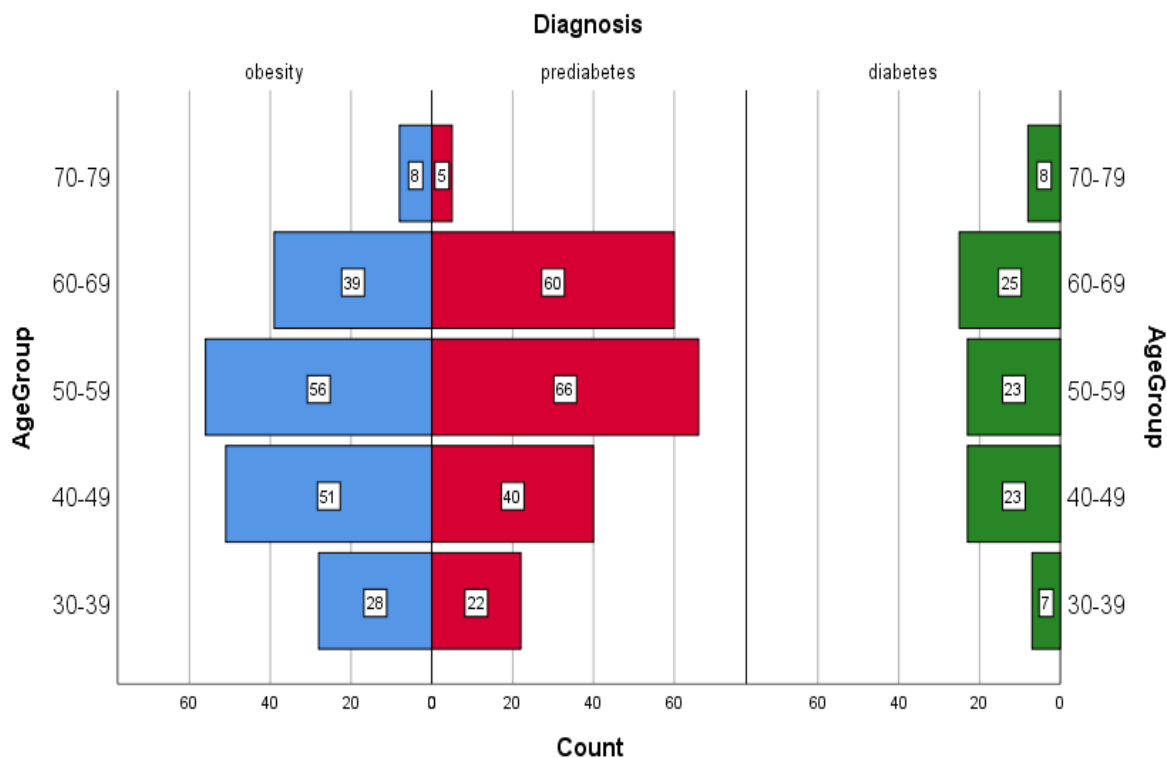
Фигура 2. Полово разпределение на изследваните лица

Най-многобройната възрастова група беше 50-59 години (145 участника), следвана от 60-69 години (124 участника), 40-49 години (114 участника), 30-39 години (57 участника) и 70-79 години (21 участника). Възрастовото разпределение беше сходно в двата пола (фигура 3).



Фигура 3. Възрастово разпределение по пол на изследваните лица

Възрастовото разпределение беше сходно и в рамките на трите изследвани групи, като най-много бяха участниците между 40 и 60 годишна възраст (фигура 4).



Фигура 4. Възрастово разпределение по групи

Характеристиките на групите са представени на таблица 7.

Таблица 7			
<i>Характеристики на разглежданите групи</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Възраст (г)	51,9±10,8	53,6±10,3	54,9±11,2
Тегло (кг)	98,6±20,9	97,2±20,1	101,3±23,2
ИТМ (кг/м ²)	36,7±6,5	35,6±5,9	35,8±7,2
% мастна тъкан	45,3±4,9	44,9±6,3	41,8±7,83

Трите групи бяха сходни по възраст, телесно тегло, ИТМ и процент мастна тъкан.

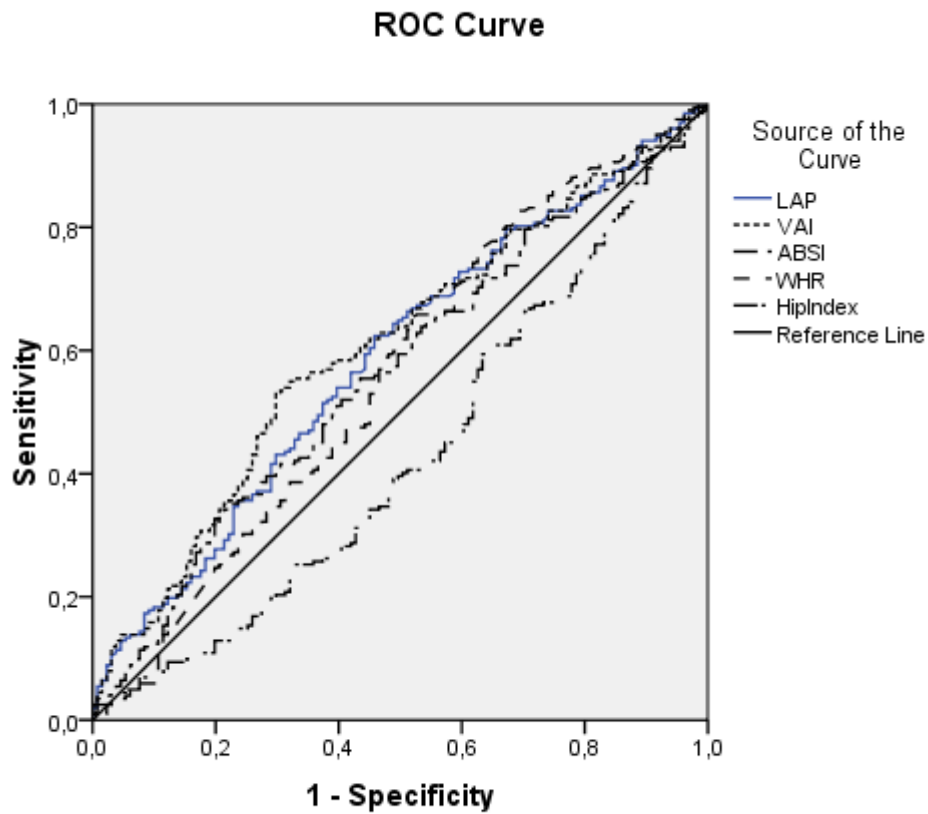
Антропометрични индекси

Таблица 8			
<i>Антропометрични индекси на разглежданите групи</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
WHR	0,91±0,1^{#^}	0,92±0,09	0,96±0,08
WSR	0,65±0,09	0,65±0,08	0,67±0,08
ABSI	0,77±0,05	0,78±0,05	0,79±0,06[#]
BRI	66,1±25,3	65,5±25,8	75,5±29,4[*]
Hip index	103,5±6,75	102,4±7,02	100,8±5,57[#]
WWI	11,0±0,81	10,9±0,78	11,2±0,84
VAI	2,45±2,32	2,88±1,81	5,21±6,51^{#*}
LAP	76,9±62,3	84,5±52,5	143,9±133,36^{#*}
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и 3 ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Независимо от сходните % мастна тъкан и ИТМ трите групи се различаваха по останалите антропометрични индекси с изключение на WSR и WWI, като стойностите им бяха най-неблагоприятни в групата на пациентите с новооткрит захарен диабет. Пациентите с артериална хипертония и метаболитен синдром имаха значимо по високи VAI, ABSI, BRI, WSR, ИТМ и обиколка на талията в сравнение с тези без. Антропометричните показатели показаха значима положителна корелация с кръвните захари и ИРИ в хода на ОГТТ и нивата на пикочната киселина.

Когато разделихме пациентите на такива без (група 1) и със (група 2 и 3, предиабет и новооткрит диабет) въглехидратни нарушения, установихме, че най-висока предиктивна стойност за наличие на въглехидратни нарушения имат VAI (AUC=0,623, p<0,001) и LAP (AUC=0,606, p<0,001). Трябва да се вземе предвид обаче, че тези два индекса не са чисто антропометрични, тъй като в изчисляването им участват и някои липидни показатели – общ холестерол и HDL при VAI и триглицериди при LAP. От чисто антропометричните индекси най-

висока предиктивна стойност имаха WHR (AUC=0,570, $p=0,025$), ABSI (AUC=0,562, $p=0,041$) и Hip Index (AUC=0,423, $p=0,016$).



Фигура 5. Предиктивна стойност на VAI, LAP, ABSI, WHR и Hip Index за наличие на въглехидратни нарушения

Установихме, че стойност на $VAI > 2$ е свързана с $OR=1,975$ ($95\%CI=1,25;3,01$) за наличие на въглехидратни нарушения.

Показатели на въглехидратната обмяна

Пациентите с предиабет и новооткрит захарен диабет очаквано имаха по-високи нива на кръвната захар на гладно и в хода на ОГТТ, по-високи нива на серумния инсулин на гладно и на 120 минута от ОГТТ и по-ниски индекси на Matsuda и Belfiore от тези без въглехидратни нарушения (таблица 9).

Таблица 9			
<i>Показатели на въглехидратната обмяна</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Кр. захар 0 мин (ммол/л)	5,26±0,47 [^]	6,04±0,59*	11,28±5,96#
Кр. захар 60 мин (ммол/л)	8,13±2,21 [^]	10,55±2,24*	15,50±4,27#
Кр. захар 120 мин (ммол/л)	5,39±1,18 [^]	7,80±1,76*	12,72±5,44#
ИРИ 0 мин (mU/l)	15,42±10,3 [^]	23,46±25,24	23,69±12,81#
ИРИ 60 мин(mU/l)	114,75±86,3	134,55±97,73	101,24±49,26
ИРИ 120 мин(mU/l)	55,11±55,9 [^]	127,04±120,6	94,53±49,26
НОМА индекс	3,61±2,43 [^]	6,25±7,16*	9,21±8,94#
QICKI индекс	2,49±4,55	4,57±64,16	1,78±3,33
Индекс на Bennet	1,31±0,31 [^]	1,1±0,35	0,95±0,39#
Индекс на Stumvoll	0,048±0,039 [^]	0,009±0,07	0,027±0,037
НОМАВ	0,19±0,16	0,20±0,19	0,12±0,07
Matsuda	19,35±12,85 [^]	12,8±13,1*	11,04±10,42
Belfiore	0,17±0,16 [^]	0,14±0,04*	0,11±0,06#
MetsIR	21,35±55,64	13,14±137,99	23,36±154
Инсулинова резистентност %	62,7 [^]	85,1	93,5#
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Пациентите с предиабет и новооткрит захарен диабет имаха значимо по-висока честота на инсулинова резистентност в сравнение с тези без въглехидратни нарушения.

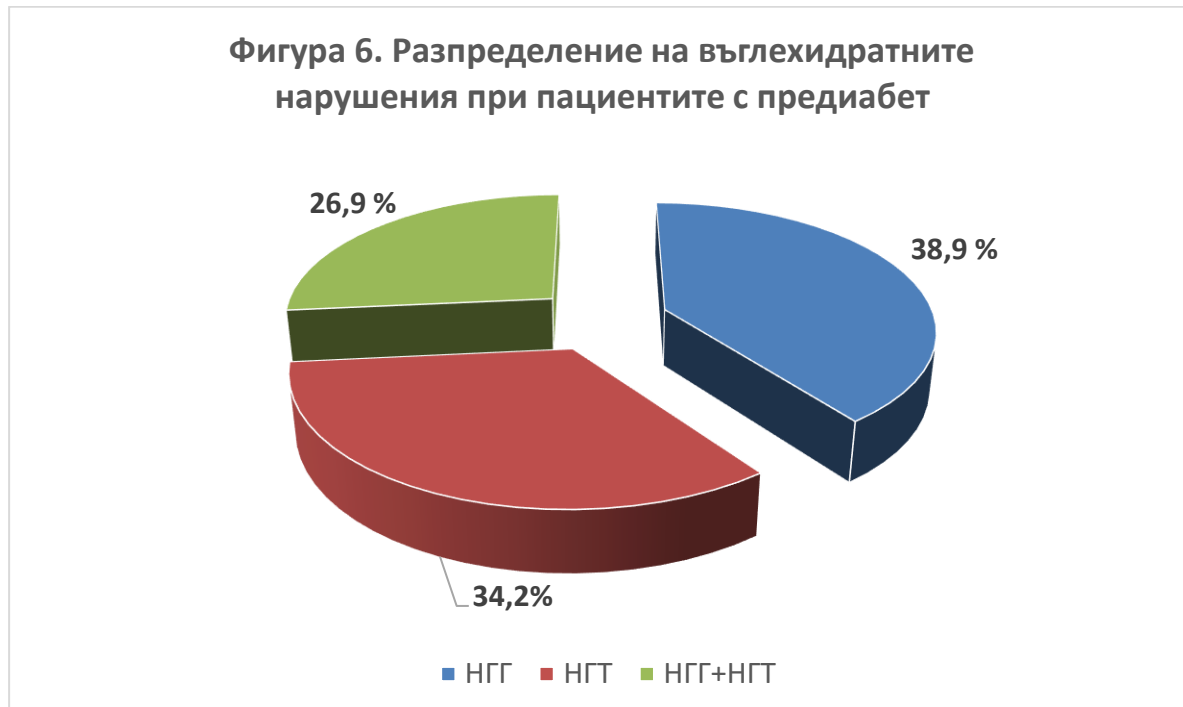
Показателите за инсулинова резистентност (ИРИ 0, 60 и 120 мин, НОМА индекса) корелираха значимо с индекса на телесната маса и показателите за висцерален адипозитет (обиколка на талията, WHR, WSR, VAI, ABSI, LAP, BRI), но не и с общия процент мазнини, като най-силна корелация се установява с BRI.

Таблица 10.

Корелация между антропометричните индекси и показателите за инсулинова резистентност

	BMI	Waist	WHR	WSR	VAI	ABSI	BRI	LAP
IRI0	,343**	,367**	,243**	,277**	,277**	,061	,408**	,449**
IRI60	,210**	,221**	,195**	,154*	,232**	,003	,218**	,324**
IRI120	,175**	,193**	,193**	,197**	,238**	,043	,156*	,337**
НОМА	,347**	,360**	,246**	,269**	,255**	,075	,409**	,436**

От пациентите с предиабет 38,9 % имаха нарушена гликемия на гладно (НГГ), 34,2 % - нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и 26,9 % - и двете нарушения (НГГ+НГТ) (фигура 6).



Пациентите с **комбиниран въглехидратен интолеранс (НГГ+НГТ)** бяха на значимо по висока възраст в сравнение с групите с НГГ или НГТ – $59,17 \pm 7,22$

години спрямо $53,16 \pm 9,22$ години и $49,68 \pm 11,09$ години съответно ($p < 0,05$). Трите групи не се различаваха обаче по отношение на антропометричните си показатели и индекси.

Независимо от въглехидратния си статус, **пациентите с кръвна захар на 60-та минута от ОГТТ $>8,5$ ммол/л** бяха на значимо по-висока възраст ($53,8 \pm 10,3$ vs. $50,7 \pm 10,9$ години, $p=0,005$) и имаха значимо по-високи индекси за висцерален адипозитет – WHR ($p < 0,001$), WSR ($p=0,033$), VAI ($p=0,014$) и ABSI ($p=0,001$) и инсулинова резистентност – ИРИ 0 мин ($p=0,001$), ИРИ 60 мин ($p < 0,001$), ИРИ 120 мин ($p < 0,001$) и НОМА-индекс ($p < 0,001$). Подобни резултати се наблюдаваха и когато разгледахме само пациентите без въглехидратни нарушения – възраст ($p=0,032$), WHR ($p=0,001$), LAP ($p=0,023$), НОМА-index ($p < 0,001$). Освен с по-висока възраст и по-изразен висцерален адипозитет, пациентите с кръвна захар на 60-та минута от ОГТТ $>8,5$ ммол/л имаха значимо по-висока ИМТ ($p=0,016$; $p < 0,001$ само за затлъстяване), скор за автономна невропатия ($p=0,044$) и честота на автономна невропатия (38,1% срещу 18,8%, $p=0,044$ и 40,9% срещу 14,3%, $p=0,035$ само за затлъстяване).

При анализа на **динамиката на серумния инсулин в хода на ОГТТ** се оформиха два основни модела – с намаляване нивата на ИРИ между 60 и 120 мин (72,6% от пациентите) и с повишаване нивата на ИРИ между 60 и 120 мин (27,4% от пациентите), като втората група (с пикови нива на серумния инсулин на 120 мин) се характеризираше с по-високи обиколка на талията ($112,16 \pm 14,30$ vs. $109,05 \pm 14,33$ см, $p=0,045$), WSR ($0,69 \pm 0,09$ vs. $0,66 \pm 0,09$, $p=0,039$), ABSI ($0,79 \pm 0,05$ vs. $0,77 \pm 0,06$, $p=0,037$) и LAP ($94,55$ vs. $81,13 \pm 59,45$, $p=0,042$) в сравнение с тези, при които пикът на серумния инсулин беше на 60 мин. Пациентите с повишаващи се нива на ИРИ в хода на ОГТТ също така имаха значимо по-високи кръвна захар на 120 мин от ОГТТ ($8,5 \pm 2,2$ vs. $6,4 \pm 2,9$ ммол/л, $p < 0,001$) и ИРИ на гладно ($24,6 \pm 18,6$ vs. $16,9 \pm 10,9$ mU/l, $p < 0,001$), на 120 мин от ОГТТ ($148,8 \pm 133,6$ vs. $60,10 \pm 50,08$ mU/l, $p < 0,001$) и НОМА индекс ($6,50 \pm 5,16$ vs. $4,49 \pm 4,36$, $p=0,004$) и много по-висока честота на въглехидратни нарушения (предиабет или новооткрит захарен диабет) – 73,3% спрямо 33,8%, $p < 0,001$.

Гликиран хемоглобин беше изследван при 60 от пациентите с новооткрит захарен диабет и при 91 от тези с предиабет. Средният HbA1c при поставяне на диагнозата захарен диабет е $9,05 \pm 2,8\%$, като 9 (15%) от пациентите имаха $HbA1c < 6,5\%$. Средният HbA1c на пациентите с предиабет беше $5,96 \pm 0,55\%$, като 20 участника (21%) имаха $HbA1c < 5,5\%$, а 11 (12%) - $> 6,5\%$.

Сърдечно-съдови рискови фактори

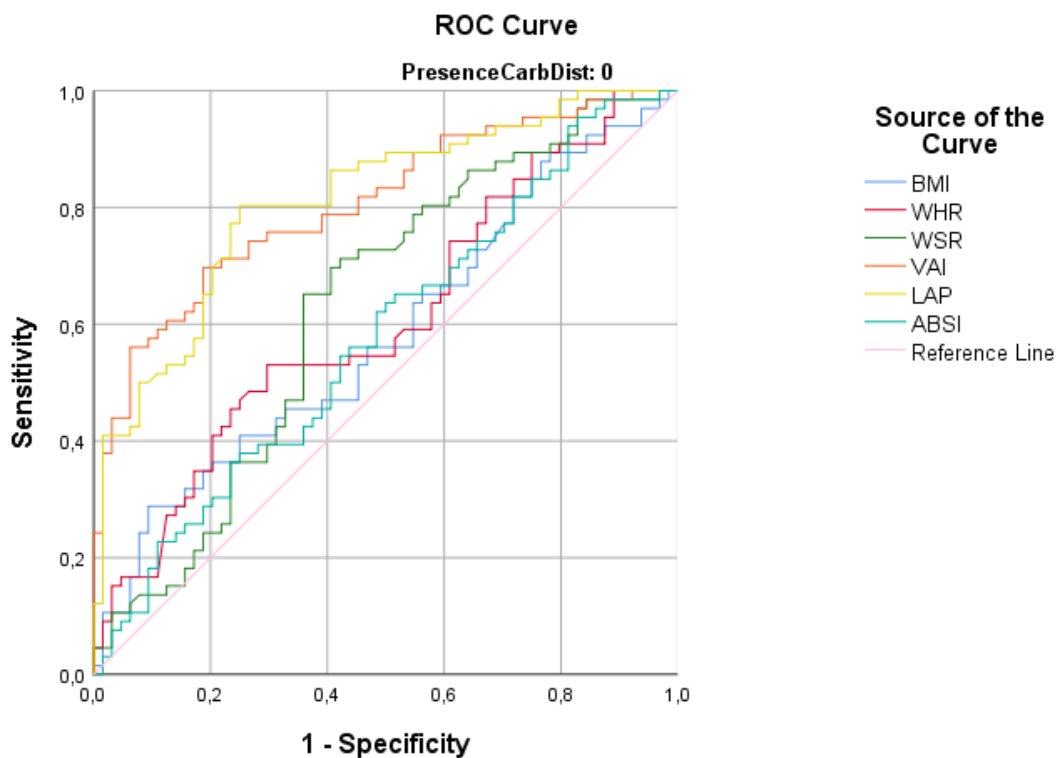
Честотата на отделните сърдечно-съдови рискови фактори по групи е представена на таблица 11. Пациентите със захарен диабет имаха значимо по-висока честота на артериална хипертония, дислипидемия и метаболитен синдром, по-високи нива на триглицериди и AIP и по-ниски на HDL-холестерол и по-голям брой компоненти на метаболитен синдром в сравнение с останалите две групи.

Таблица 11			
<i>Сърдечно-съдови рискови фактори</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Систолно АН mmHg	132,6±16,9	133,0±17,7	135,4±23,5
Диастолно АН mmHg	83,1±10,3	84,6±9,2	84,8±11,1
Артериална хипертония %	63,4	71,6*	86,0#
Общ холестерол mmol/l	5,34±1,09	5,17±1,1	5,71±1,4
LDL холестерол mmol/l	3,4±1,0	3,3±1,1	3,3±1,0
HDL холестерол mmol/l	1,29±0,34	1,15±0,29*	1,07±0,29#
Триглицериди mmol/l	1,47±0,94	1,79±0,85*	3,09±3,99#
AIP	0,021±0,28^	0,12±0,26*	0,34±0,38#
Дислипидемия %	42,8^	56,6*	74,1#
Тютюнопушене %	37,8	23,1	33,7
Метаболитен синдром %	48,3^	83,8*	90,7#
Брой компоненти на MC	2,54±1,12^	3,42±1,15*	4,13±0,98#
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

От пациентите с артериална хипертония 83,7% се лекуваха с поне един антихипертензивен медикамент към момента на изследването (22,8% с един, 29,6% с два, 21,2% с три, 10,4% с четири и 2,0% с 5 медикамента). Най-често използваните медикаменти бяха бета-блокери – 55,4%, следвани от диуретиците – 39,7%, ангиотензин-рецепторните блокери – 35,0%, АСЕ-инхибиторите – 26,7% (АСЕ или ARB общо 61,7%) и калциевите антагонисти – 25,1%.

От пациентите с дислипидемия едва 15,8% (38 участника) получаваха лечение – предимно статин, фибрат получаваха трима от участниците.

Най-голяма корелация между броя компоненти на метаболитния синдром и антропометричните характеристики се установи с индекса на висцерален адипозитет (VAI) – $r=0,445$, $p<0,001$ и LAP – $r=0,482$, $p<0,001$. Те се оказаха и най-добри предиктори за риска от МС (AUC=0,807, $p<0,001$ и AUC=0,813, $p<0,001$, съответно). От чисто антропометричните показатели WHR и WSR имаха сходна диагностична стойност (AUC=0,609, $p=0,01$, AUC=0,630, $p=0,033$), докато индексът на телесната маса имаше по-слаба предиктивна стойност (фигура 7).



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve^a

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^b	Asymptotic Sig. ^c	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
BMI	,581	,050	,111	,483	,679
WHR	,609	,049	,033	,512	,705
WSR	,630	,049	,010	,533	,727
VAI	,807	,038	,000	,733	,881
LAP	,813	,037	,000	,739	,886
ABSI	,578	,050	,125	,480	,676

The test result variable(s): BMI , WHR, WSR, LAP has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. PresenceCarbDist = 0

b. Under the nonparametric assumption

c. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 7. Предиктивна стойност на различните антропометрични индекси за висцерален адипозитет за наличието на метаболитен синдром

Установихме, че стойност на $VAl > 2$ има 74% чувствителност и 73% специфичност за разграничаване на пациентите с метаболитен синдром.

Макроваскуларни усложнения

Дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия (СІМТ) и индексът глезен-мишница бяха измерени при всички участници, а ендотелната функция беше оценена при 58 участника – 17 със затлъстяване, 34 с предиабет и 7 с новооткрит захарен диабет. Разпределението на показателите за макроваскуларни усложнения в трите групи е показано на таблица 12.

Таблица 12			
<i>Маркери за макроваскуларни усложнения</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Средна дебелина на интима медиа (СІМТ) мм	0,63±0,10	0,63±0,11	0,69±0,14#*
СІМТ >0,7 mm (%)	23,9	21,0	39,4#*
Индекс на ендотелна функция (LnRHI)	0,63±0,26	0,60±0,24	0,63±0,28
AI – augmentation Index	4,94±13,24	4,0±7,83	-4,43±25,63
Ендотелна дисфункция (%) (LnRHI<0,51)	41,2	50,0	48,6
Индекс глезен/мишница (ABI)	1,09±0,13	1,08±0,14	1,07±0,14
% пациенти с ABI<0,9	7,5	3,6	9,0
% пациенти с ABI>1,3	2,9	2,7	3,0
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

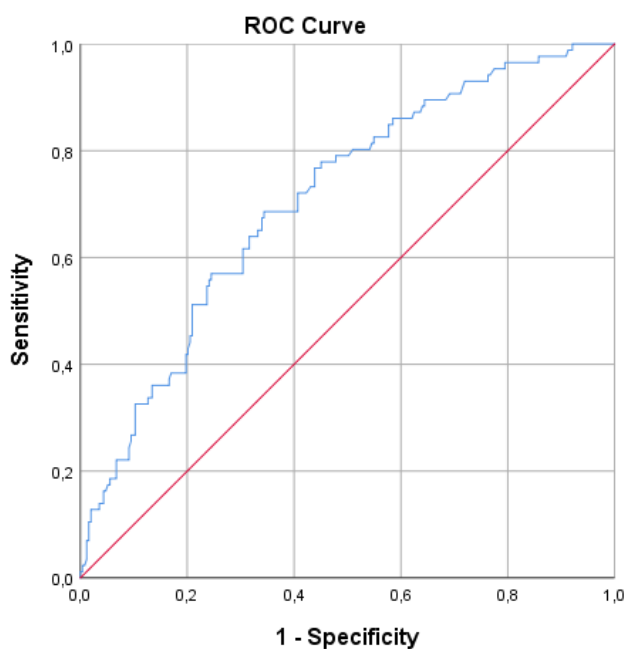
Пациентите с новооткрит захарен диабет имаха значимо по-високи средни стойности на СІМТ в сравнение с тези с предиабет или без въглехидратни нарушения и по-висока честота на абнормно високи стойности на ІМТ >0,7 mm. Не се установиха разлики по отношение на LnRHI, честотата на ендотелна дисфункция, ABI и пропорцията пациенти с по-висок или по-нисък от нормата

AB1. Прави впечатление обаче много високата честота на ендотелна дисфункция в трите групи.

Мъжете имаха значимо по-висока CIMT в сравнение с жените ($0,68 \pm 0,15$ vs. $0,63 \pm 0,10$, $p < 0,001$). CIMT корелираше сигнификантно с възрастта ($r = 0,503$, $p < 0,001$), систолното АН ($r = 0,231$, $p < 0,001$), диастолното АН ($r = 0,106$, $p = 0,037$) и кръвната захар на гладно ($r = 0,285$, $p < 0,001$). Проведохме множествена регресия и установихме, че моделът, включващ възрастта, кръвната захар на гладно и систолното АН обяснява 33% от вариациите на IMT (R square = 0.334, $p < 0,001$), като най-голямо значение има възрастта (Beta coeff. = 0.453), следвана от кръвната захар на гладно (Beta coeff. = 0.238). Добавянето на кръвната захар на 60 и 120 мин. към модела не повиши предиктивната му стойност.

От изследваните от нас пациенти едва 5 (4 със захарен диабет и 1 с предиабет) имаха стойност на CIMT ≥ 1.0 мм. Вероятно това се дължи на факта, че от проучването бяха изключвани пациенти с доказани сърдечно-съдови заболявания. Поради малкия брой пациенти с категорично патологични стойности на CIMT (≥ 1.0 мм) в по-нататъшните анализи те бяха обединени с тези с гранични стойности (0.7-0.99 мм). Участниците с гранични и високи стойности (≥ 0.7 мм) бяха на значимо по-висока възраст ($60,5 \pm 9,2$ спрямо $50,6 \pm 9,9$ години, $p < 0,001$), с по-високо систолно артериално налягане ($138,0 \pm 22,4$ спрямо $132,0 \pm 17,2$ mmHg, $p = 0,006$), по-високо отношение талия/ханш ($0,94 \pm 0,08$ спрямо $0,91 \pm 0,09$, $p = 0,021$), по-ниска гломерулна филтрация ($80,8 \pm 15,5$ спрямо $87,0 \pm 17,7$ ml/min, $p = 0,002$), по-висок сърдечно-съдов риск по SCORE ($p < 0,001$), по-висок NDS ($3,0 \pm 2,17$ спрямо $1,7 \pm 2,0$, $p < 0,001$) и по-висок риск за автономна невропатия ($43,4 \pm 14,5$ спрямо $33,8 \pm 13,5$, $p < 0,001$). Пациентите с абнормни стойности на CIMT също така имаха по-висока честота на артериална хипертония (75,0% спрямо 63,4%, $p = 0,001$), дислипидемия (64,5% спрямо 50,2, $p = 0,009$), метаболитен синдром (75,0% спрямо 64,8%, $p = 0,039$), периферна невропатия (42,0% спрямо 19,5%, $p < 0,001$), и судомоторна дисфункция (34,0% спрямо 12,2%, $p < 0,001$).

CIMT показва висока предиктивна стойност за наличие на диабетна невропатия (AUC = 0,708, $p < 0,001$) и судомоторна дисфункция (AUC = 0,699, $p < 0,001$). Праговата стойност от 0,7 мм показва ниска чувствителност за сметка на висока специфичност (43% и 79% съответно за диабетна невропатия и 48% и 77% за судомоторна дисфункция).



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): IMTmean

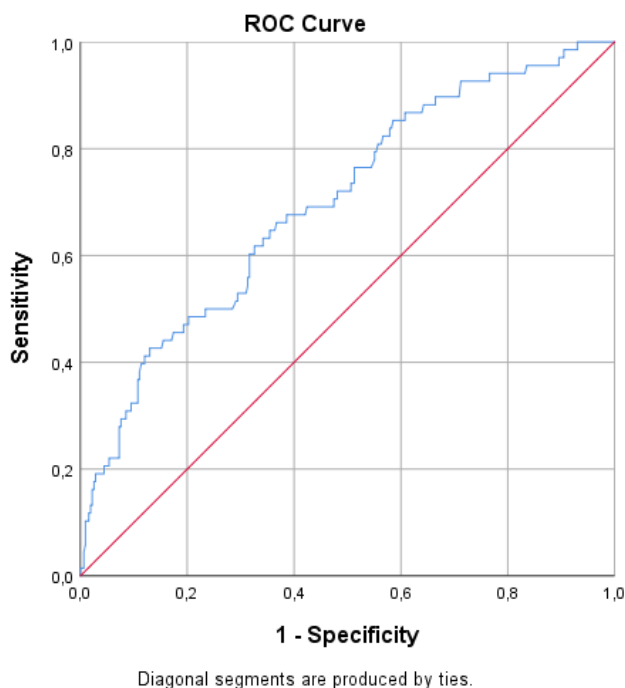
Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,708	,031	,000	,647	,769

The test result variable(s): IMTmean has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 8. Предиктивна стойност на IMT за наличието на диабетна невропатия.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): IMTmean

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,699	,035	,000	,630	,768

The test result variable(s): IMTmean has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

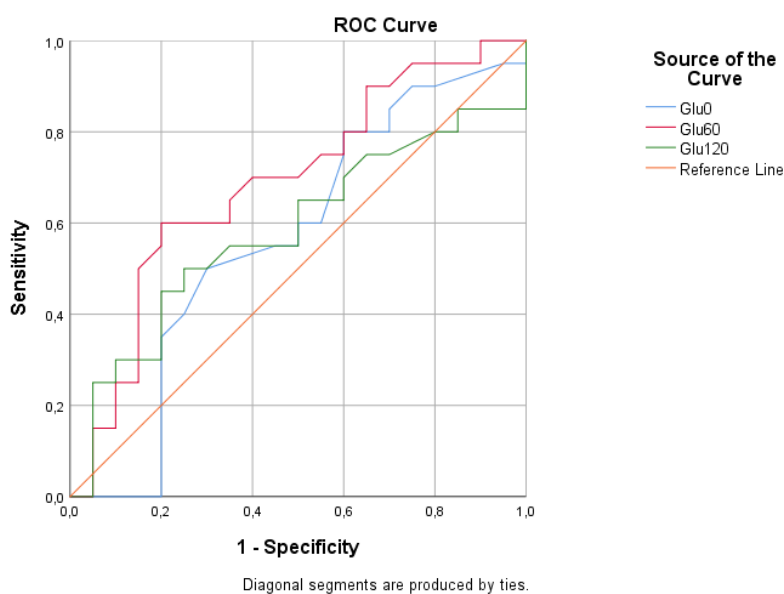
a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 9. Предиктивна стойност на IMT за наличието на судомоторна дисфункция.

Не установихме връзка между наличието на ендотелна дисфункция и антропометричните и метаболитните показатели на пациентите, както и връзка с останалите микро- и макроваскуларни усложнения. Не се установи и разлика в LnRHI между мъже и жени. От новите маркери за съдов риск се установи единствено значима негативна корелация между LnRHI и нивата на IL18 ($r = -0,410$, $p = 0,038$).

От показателите на въглехидратната обмяна най-добра предиктивна стойност (AUC=0,684, $p=0,042$) за наличие на ендотелна дисфункция показва кръвната захар на 60 мин от ОГТТ (фигура 10), като праговата стойност $>8,5$ ммол имаше 90% чувствителност и 45% специфичност, докато показателите за инсулинова чувствителност не показаха сигнификантна предиктивна стойност.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Glu0	,566	,094	,473	,382	,750
Glu60	,687	,086	,042	,520	,855
Glu120	,583	,093	,372	,400	,765

The test result variable(s): Glu0, Glu60, Glu120 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 10. Предиктивна стойност на гликемията в хода на ОГТТ за наличието на ендотелна дисфункция.

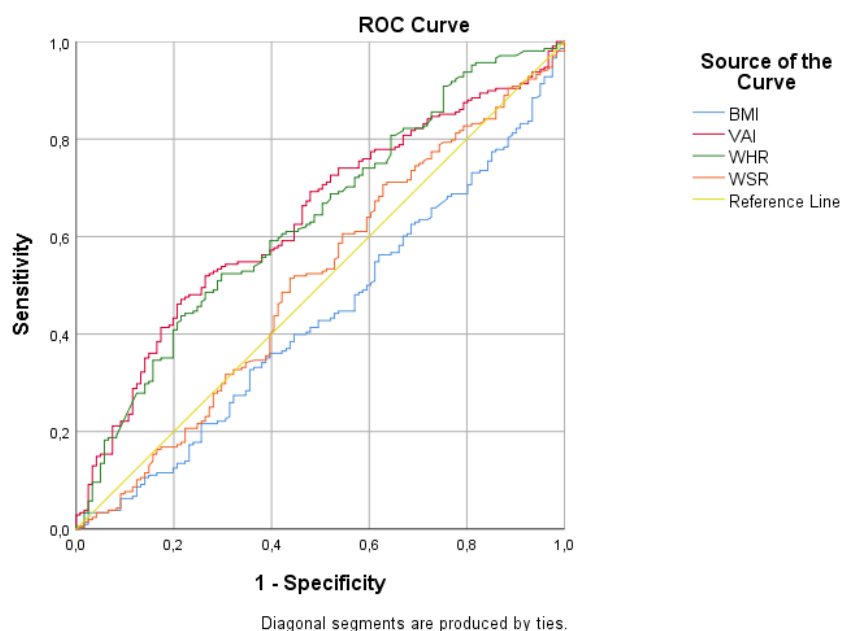
AB1 показва много по-слаба корелация с възрастта ($r=0,117$, $p=0,026$) и липса на корелация с артериалното налягане и показателите на въглехидратната обмяна.

Таблица 13			
<i>Скорове за сърдечно-съдов риск</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Framingham risk score (10-годишен риск от ССЗ) (%)	13,8±10,4	15,1±10,4	29,5±14,3#*
Риск от коронарна болест (%)	8,4±6,7	9,7±6,8	19,07±10,1#*
Риск от ОМИ (%)	4,7±5,3	5,4±5,5	12,7±8,3#*
Риск от инсулт (%)	2,3±2,7	2,4±2,4	5,7±5,5#*
Риск от смърт от КБС (%)	1,4±2,2	1,7±2,3	5,7±5,0#*
Риск от смърт от ССЗ (%)	2,1±2,9	2,4±2,9	7,1±6,8#*
SCORE (10-годишен риск от СС смърт) (%)	2,06±2,7	2,5±2,3	3,4±2,9#*
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Сърдечно-съдовият риск се повишаваше от затлъстяване през предиабет до захарен диабет, като сигнификантна разлика се установи между пациентите със захарен диабет и останалите две групи, но не и между участниците със затлъстяване и предиабет.

От антропометричните показатели най-силна корелация с Framingham и SCORE показва VAI ($r=0,236$, $p<0,001$ и $r=0,185$, $p=0,002$ съответно). Установи се също така сигнификантна корелация с кръвната захар на гладно и в хода на ОГТТ, но не и с нивата на инсулина и показателите за инсулинова резистентност. Още по-добра корелация се установи с FIB4 ($r=0,369$, $p<0,001$; $r=0,385$, $p<0,001$, съответно), TyG ($r=0,369$, $p<0,001$; $r=0,303$, $p<0,001$, съответно) и средната дебелина на интима медиа ($r=0,440$, $p<0,001$; $r=0,397$, $p<0,001$). От показателите за микроваскуларен риск Framingham и SCORE корелираха сигнификантно с NDS ($r=0,351$, $p<0,001$; $r=0,353$, $p<0,001$), прага на вибрационна чувствителност ($r=0,321$; $p<0,001$; $r=0,248$, $p<0,001$), риска за автономна невропатия, оценена чрез Sudoscan ($r=0,319$, $p<0,001$; $r=0,217$, $p<0,001$) и негативно с индекса за вариабилност на сърдечната честота ($r=-0,285$, $p=0,003$; $r=-0,219$; $p=0,048$).

Когато пациентите бяха разделени на групи в зависимост от риска за ССЗ (Framingham) съответно на такива с нисък (<10%), умерен (10-20) и висок риск (>20%) установихме, че тези с умерен и висок риск имаха значимо по-висок VAI ($p < 0,001$), WHR ($p < 0,001$), ABSI ($p < 0,001$), дебелина на интима медиа ($p < 0,001$) и риск от автономна невропатия ($p < 0,001$) в сравнение с тези с нисък риск. Най-висока предиктивна стойност за риска от повишен сърдечно-съдов риск (умерен и висок) имаха VAI (AUC=0,636, $p < 0,001$) и отношението талия/ханш (AUC=0,635, $p < 0,001$) (фигура 11)



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
BMI	,434	,032	,047	,371	,498
VAI	,636	,031	,000	,575	,697
WHR	,635	,031	,000	,573	,696
WSR	,508	,034	,813	,442	,574

The test result variable(s): BMI , WHR, WSR has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 11. Предиктивна стойност на различните антропометрични индекси за наличието на повишен сърдечно-съдов риск

Микроваскуларни усложнения

Диабетна невропатия

Разпределението на показателите за периферната невропатия в трите групи е показано на таблица 14.

Таблица 14 <i>Маркери за периферна диабетна невропатия</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Скор за диабетна невропатия (NDS)	1,84±2,17	1,9±2,1*	2,67±2,34#
% Периферна невропатия (NDS>3)	19,5%	23,2%	35,5%#
Праг на вибрационна чувствителност, измерена с биотезиометър (VPT)	11,9±4,9	12,2±6,5*	15,26±7,26#
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Пациентите с новооткрит захарен диабет имаха значимо по-високи скор за диабетна невропатия и праг на вибрационна чувствителност, както и по-висока честота на периферна невропатия, в сравнение с тези с предиабет или без въглехидратни нарушения. NDS показва значима корелация само с възрастта ($r=0,473$, $p<0,001$), а прагът на вибрационна чувствителност с възрастта ($r=0,411$, $p<0,001$), теглото ($r=0,246$, $p<0,001$), ИТМ ($r=0,119$, $p=0,025$), обиколката на талията ($r=0,239$, $p<0,001$), WSR ($r=0,168$, $p=0,004$), BRI ($r=0,315$, $p<0,001$), LAP ($r=0,117$, $p<0,044$), кръвната захар на гладно ($r=0,233$, $p<0,001$), ИРИ на гладно ($r=0,199$, $p<0,001$) и НОМА индекса ($r=0,216$, $p<0,001$).

Пациентите с данни за периферна невропатия бяха по-възрастни ($59,52\pm 9,56$ vs. $49,98\pm 10,34$ години, $p<0,001$), с по-висока кръвна захар на гладно ($7,8\pm 5,16$ vs. $6,37\pm 2,9$ ммол/л, $p=0,001$) и по-голяма дебелина на CIMT ($0,70\pm 0,12$ vs. $0,62\pm 0,11$ мм, $p<0,001$) в сравнение с тези без.

Судомоторната функция беше изследвана при всички участници, а кардиалната автономна невропатия при 127 от тях – 51 със затлъстяване, 48 с предиабет и 25 с новооткрит захарен диабет. Разпределението на показателите за автономната невропатия в трите групи е показано на таблица 15.

Таблица 15			
<i>Маркери за автономна невропатия</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Sudoscаn – судомоторна функция			
Средна електрохимична кожна проводимост (ESC) на дланите, mS	69,33±12,48	67,98±15,59	64,61±17,29
Асиметрия длани %	5,37±4,75	5,21±5,62	6,93±5,94
Средна електрохимична кожна проводимост (ESC) на стъпалата, mS	76,78±9,07	78,46±9,24	72,69±15,29*#
Асиметрия стъпала %	2,95±3,16	2,52±3,369	4,63±6,78*#
Риск за автономна невропатия %	35,9±14,4	35,72±13,35	39,9±15,76
Судомоторна дисфункция (риск >50%) %	14,5	15,7	29,2*#
Cardiosys Extra – кардиална автономна невропатия			
Скор за автономна невропатия	2,65±1,82	3,17±1,48	3,52±1,71
Кардиална автономна невропатия (%)	19,6	34,1	42,0#
Индекс за вариабилност на сърдечната честота (HRVi)	19,59±6,92	19,84±7,77	19,68±6,81
LF/HF отношение	1,98±1,92	2,16±3,01	1,81±2,04
SDNN	35,68±29,53	49,11±47,34	54,35±51,11
PNN50	9,12±14,9	9,15±15,78	10,04±13,71
rMSSD	33,14±44,27	43,99±50,33	55,69±68,69
QT-дисперсия (ms)	131,00±54,86	127,08±41,73	127,88±44,90
STVrr	23,85±35,74	20,79±28,89	26,82±32,98
STVqt	23,04±16,36	21,34±15,95	24,50±15,90
# p<0,05 между група 1 и група 3;* p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Пациентите със захарен диабет имаха значимо по-ниска ESC на стъпалата с по-висока асиметрия между ляво и дясно стъпало и по-висока честота на

судомоторна дисфункция в сравнение с тези с предиабет и без въглехидратни нарушения.

Независимо от сходните параметри на вариабилност на сърдечната честота, честотата на кардиална автономна невропатия прогресивно се увеличава от пациентите без въглехидратни нарушения през тези с предиабет и е значимо по-висока при пациентите с новодиагностициран захарен диабет. Освен това пациентите с кр. захар на 60-та мин. > 8,5 ммол/л от ОГТТ имаха значимо по-висока честота на кардиална автономна невропатия (15,6 vs. 30,2%, $p=0,044$) независимо от наличието на въглехидратни нарушения. Пациентите с метаболитен синдром също имаха по-висока честота на КАН в сравнение с тези без с гранична статистическа значимост (32,2% спрямо 14,3%, $p=0.05$).

Пациентите със стойности на SDNN под 25тия перцентил за съответната възраст имаха по-високи стойности на серумния инсулин на 0, 60 и 120 мин от ОГТТ ($27,1\pm 4,6$; $162,5\pm 153,3$ и $121,5\pm 173,3$ mU/l съответно) в сравнение с тези между 25ти и 75ти перцентил ($18,1\pm 9,5$; $132,2\pm 84,7$ и $77,9\pm 83,5$ съответно) и над 75ти перцентил ($19,1\pm 15,0$; $113,9\pm 53,6$ и $106,4\pm 53,2$ съответно) и имаха по-висока честота на метаболитен синдром (82% vs. 66,7% и 72% съответно).

Рискът за автономна невропатия (Sudoscan) показва много силна корелация с възрастта ($r=0,497$, $p<0,001$), ИТМ ($r=0,428$, $p<0,001$), теглото ($r=0,400$, $p<0,001$), обиколката на талията ($r=0,438$, $p<0,001$), WSR ($r=0,474$, $p<0,001$), ИМТ ($r=0,367$, $p<0,001$), NDS ($r=0,366$, $p<0,001$) и прага за вибрационна чувствителност ($r=0,407$, $p<0,001$), и по-слаба с кръвната захар на гладно ($r=0,136$, $p=0,005$), на 60 мин от ОГТТ ($r=0,101$, $p=0,05$), ИРИ на гладно ($r=0,147$, $p=0,01$) и НОМА индекса ($r=0,149$, $p=0,009$). Скорът за кардиална автономна невропатия също корелира с възрастта ($r=0,337$, $p<0,001$), но не и с антропометричните и въглехидратните показатели.

Проведохме бинарна логистична регресия с цел да оценим ефектите на възрастта, ИТМ, NDS скор и наличието на въглехидратни нарушения по отношение на вероятността от наличието на судомоторна дисфункция. Полученият регресионен модел беше статистически значим $\chi^2(4) = 41,772$, $p <$

0,0001. Моделът обяснява 59,5% (Nagelkerke R²) от вариабилността на судомоторната дисфункция и класифицира правилно 90,9% от случаите.

Когато разделихме пациентите в зависимост от степента на сърдечно-съдов риск (Framingham risk score) установихме прогресивно влошаване на индексите за судомоторна дисфункция (ANR) и вариабилност на сърдечната честота от нисък през умерен към висок сърдечно-съдов риск, като пациентите с умерен и висок риск имаха сигнификантно по-неблагоприятни показатели.

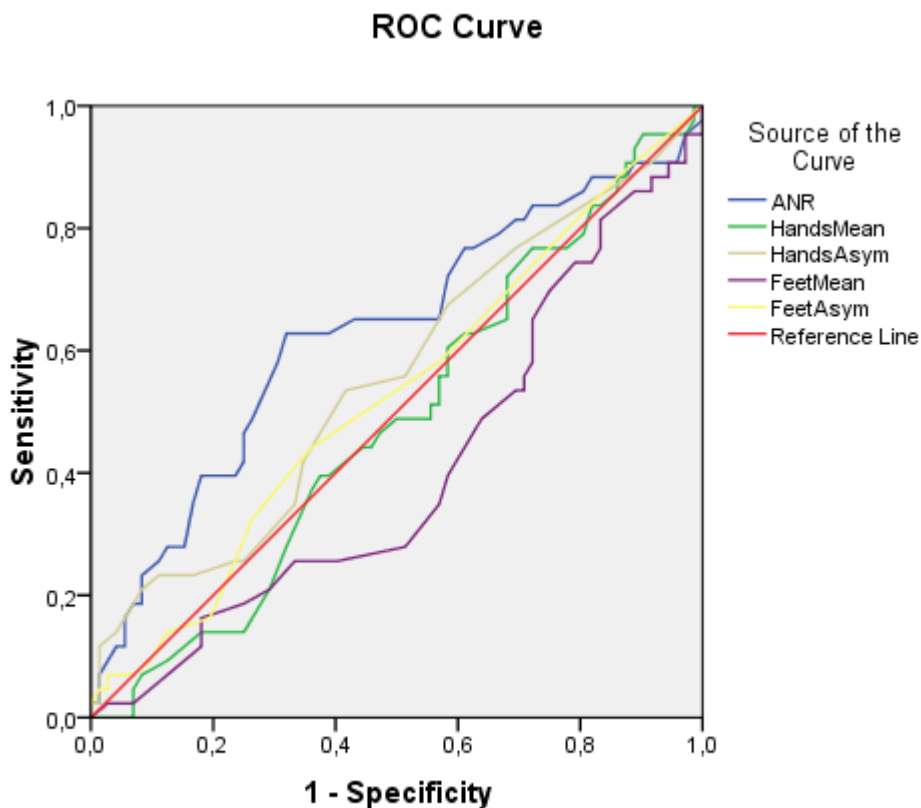
Таблица 16 <i>Показатели на автономната функция в зависимост от СС риск</i>			
	Нисък риск FRS<10%	Умерен риск FRS 10%-20%	Висок риск FRS>20%
ANR (%)	32,3±14,4	37,5±13,0[^]	40,5±13,1[#]
PNN50	16,3±17,5	8,1±13,8[^]	4,6±9,8[#]
rMSSD	54,7±64,8	44,8±56,7	27,1±27,2[#]
HRVi	24,1±7,5	18,7±6,7[^]	17,3±5,8[#]
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

От пациентите с кардиална автономна невропатия 100% имат абнормни резултати на теста с дълбоко дишане (11,6% - 1 точка; 88,4% - 2 точки) в сравнение със само 46,5% (37,2% - 1 точка, 9,3% - 2 точки) на теста за ортостатична хипотония и 16,7% (14,3 – 1 точка, 2,4% - 2 точки) на пробата на Валсалва. Поради високата честота на артериална хипертония диагностичната стойност на Handgrip пробата е трудно да бъде оценена, тъй като след премахване на абнормните резултати на пациентите с хипертония за анализ остават само 9 пациенти с автономна невропатия, от които 7 (77,8%) са абнормни резултати – 11,1% с 1 точка и 66,7% с 2 точки. От друга страна от пациентите без кардиална автономна невропатия 68,9% имат нормални резултати на теста с дълбоко дишане, 97,3% на пробата на Валсалва и 81,1% на ортостатичната проба. **Тези резултати идентифицират пробата с дълбоко дишане като най-чувствителна и със сравнително добра специфичност за установяване на кардиална автономна невропатия, като нормалните**

результати на тази проба биха могли с голяма степен на сигурност да изключат наличието на КАН.

Поради много по-лесното от методическа гледна точка и по-краткото като време изследване на автономната нервна функция със Sudoscan, интерес представлява корелацията между резултатите от двете методики. Пациентите с автономна невропатия според резултатите от пробите на Юинг имат значимо по-висока честота на автономна невропатия според резултатите от Sudoscan – $40,0 \pm 15,3\%$ спрямо $34,3 \pm 12,9\%$, $p=0,034$, като рискът за автономна невропатия (Sudoscan) корелира значимо с общия скор за автономна невропатия (Юинг) – $r=0,288$, $p=0,002$.

ROC curve анализът показва **висока предиктивна стойност на риска от автономна невропатия (Sudoscan) за наличието на КАН** ($AUC=0,628$, $p=0,022$) и несигнификантна за отделните му компоненти – средна ESC и асиметрия на ръцете и краката (фигура 12).



Diagonal segments are produced by ties.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ANR	,628	,056	,022	,518	,737
HandsMean	,484	,055	,779	,377	,592
HandsAsym	,556	,056	,317	,445	,666
FeetMean	,404	,055	,086	,297	,512
FeetAsym	,525	,056	,652	,415	,635

The test result variable(s): ANR, HandsMean, HandsAsym, FeetMean, FeetAsym has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 12. Предиктивна стойност на резултатите от Sudoscan за наличието на КАН

От друга страна ESC <60 mcS имаше висока чувствителност за идентифициране на пациентите с КАН – 77% на дланите и 87% на стъпалата, докато приетата прагова стойност на ANR за судомоторна дисфункция (>50%) – едва 23%, но за сметка на много висока специфичност – 92%.

Диабетна нефропатия

Отношението албумин креатинин (ACR) в урината беше изследвано при 75 пациента с предиабет и 10 с новооткрит захарен диабет. Серумният креатинин беше измерен и гломерулната филтрация беше изчислена по формулите СКД-EPI и MDRD при всички пациенти.

Таблица 17			
<i>Показатели на бъбречната функция</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
ACR мг/ммол		1,47±4,61	12,05±20,89*
ACR>2,5		9,3%	50%*
Креатинин (мкмол/л)	72,83±17,17	75,33±15,49	79,08±23,68#
eGFR (СКD-EPI) (мл/мин)	86,59±17,41	84,53±16,32	85,89±19,67
eGFR 90-60 мл/мин (%)	46,9	52,6	40,0
eGFR (MDRD) мл/мин	79,68±17,45	78,66±18,53	81,86±21,96
# p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;			

Пациентите с новооткрит захарен диабет имаха значимо по-висок ACR и по-голяма честота на микроалбуминурия в сравнение с тези с предиабет. Серумният креатинин постепенно се повишаваше от пациентите със затлъстяване без въглехидратни нарушения, през тези с предиабет до тези с новооткрит захарен диабет, където беше значимо по-висок. От друга страна пациентите с артериална хипертония имаха значимо по-висок серумен креатинин (76,52±19,64 vs. 71,89±13,42 мкмол/л, p=0,01) и по-ниски eGFR (СКD-EPI) (83,35±17,67 vs. 90,41±15,81 мл/мин, p<0,001) и eGFR (MDRD) (77,89±18,25 vs. 83,43±19,48 мл/мин, p=0,003) в сравнение с тези без.

Установи се значима корелация между показателите на бъбречната функция (креатинин, eGFR (MDRD) и eGFR (СКD-EPI)) с възрастта (r=0,157, p=0.001; r=0,311, p<0,001 и r=0,519, p<0,001 съответно), но не и с показателите на въглехидратната обмяна и маркерите за микроваскуларни усложнения.

Диабетна ретинопатия

Фотографиране на очните дъна с немидриатична камера беше извършено при 71 пациенти с предиабет. При нито един от тях не беше установен едем на

макулата. При 2 (2.8%) бяха установени данни за непролиферативна ретинопатия. Не се установиха разлики в антропометричните показатели, артериалното налягане, кръвната захар в хода на ОГТТ, липидния профил и показателите за микро- и макроваскуларни усложнения между пациентите със и без диабетна ретинопатия.

Други свързани коморбидности

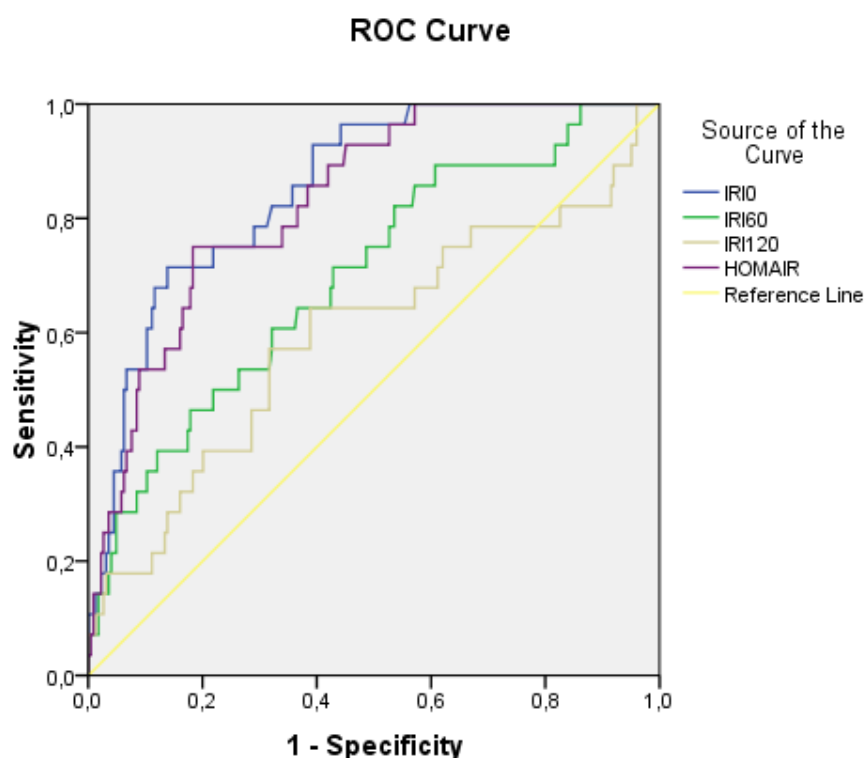
Чернодробна стеатоза

Показателите за чернодробна стеатоза в трите групи са показани на таблица 18.

Таблица 18			
<i>Индекси за чернодробна стеатоза</i>			
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
АСАТ (U/l)	19,38±6,31 [^]	22,41±10,85	28,12±18,31*#
АЛАТ (U/l)	19,88±11,21 [^]	25,53±19,03	33,67±29,68*#
ГГТ (U/l)	32,72±31,23	41,88±44,67	77,66±79,71#
TyG	4,65±0,25 [^]	4,81±0,24	5,24±0,44*#
TyG >4.58 (стеатоза)	59,2% [^]	83,9%	96,2%*#
Fatty Liver index (FLI)	18,95±24,56	17,47±20,28	29,03±28,50*#
FLI 30-60 (вероятна стеатоза)	10,3%	15,6%	14,5%#
FLI>60 (сигурна стеатоза)	11%	4,8%	18,2#
Hepatic steatosis index	47,07±7,68	47,02±15,84	46,88±10,11
HSI >36 (NAFLD)	72,5%	72,5%	92,7%
FIB4	0,93±0,41	0,93±0,41	1,07±0,59
FIB4 <1.45 (изключва се напреднала фиброза)	87,8%	88,1%	83,8%
FIB4 >3,25 (напреднала фиброза)	0%	0%	2,7%

p<0,05 между група 1 и група 3; * p<0,05 между група 2 и група 3; ^ p<0,05 между група 1 и група 2;

Нивата на чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ, ГГТ), Fatty Liver index и TyG сигнификантно се повишават от пациентите със затлъстяване без въглехидратни нарушения през тези с предиабет до болните с новооткрит захарен диабет, като успоредно с това се повишава и процентът пациенти с чернодробна стеатоза в трите групи. FIB4 и процентът пациенти с данни за NAFLD са по-високи в групата на новооткрит диабет, където 2,7% от пациентите са с данни за тежка чернодробна фиброза за разлика от другите две групи. FIB4 корелираше много добре с възрастта ($r=0,569$, $p<0,001$). Всички маркери за чернодробна стеатоза корелираха сигнификантно с показателите за ИР (ИРИ в хода на ОГТТ и НОМА-индекс), докато само TyG показва корелация с кръвната захар (трябва да се има предвид обаче, че формулата за TyG включва кръвната захар на гладно). Освен това пациентите с инсулинова резистентност имаха сигнификантно по-високи стойности на HSI, FLI и TyG ($p<0,01$). Тези данни демонстрират по-изразената връзка на чернодробната стеатоза с инсулиновата резистентност, отколкото с нарушенията във въглехидратната обмяна. Най-висока предиктивна стойност от показателите за инсулинова резистентност по отношение наличието на сигурна чернодробна стеатоза ($FLI>60$) имаха ИРИ на гладно и НОМА-индекса ($AUC=0,854$, $p<0,001$ и $AUC=0,832$, $p<0,001$, съответно), фигура 13.



Area Under the Curve

Test Result Variable (s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
IRI0	,854	,033	,000	,790	,918
IRI60	,698	,053	,001	,594	,802
IRI120	,596	,064	,097	,471	,722
HOMAIR	,832	,035	,000	,762	,901

The test result variable(s): IRI0, IRI60, HOMAIR has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 13. Предиктивна стойност на индексите за инсулинова резистентност за наличие на чернодробна стеатоза

Fatty liver index и TyG бяха сигнификантно по-високи при мъже в сравнение с жени ($p < 0,001$), а FIB4 при жени в менопауза, в сравнение с тези без ($p = 0,003$).

FIB4, Fatty liver index и TyG бяха също така значимо по-високи при пациентите с артериална хипертония в сравнение с тези без ($1,03 \pm 0,46$ vs. $0,79 \pm 0,34$; $22,54 \pm 25,16$ vs. $14,33 \pm 19,33$; $4,87 \pm 0,37$ vs. $4,71 \pm 0,30$, съответно) и с метаболитен синдром в сравнение с тези без ($p < 0,001$). От антропометричните показатели най-значима връзка се установи с VAI, като пациенти с $VAI > 2,0$ се установиха значимо по-високи Fatty liver index и TyG ($p < 0,001$).

Интерес представлява и установената корелация между маркерите за чернодробна стеатоза и риска от автономна невропатия, оценена с помощта на Sudoscan, която беше най-изразена за Fatty liver index ($r = 0,424$, $p < 0,001$). Установи се също така слаба, но значима корелация на FIB4 и TyG със средната дебелина на интима медиа ($r = 0,273$ и $r = 0,188$ съответно, $p < 0,001$). Освен това пациентите с $СІМТ > 0,7$ mm имаха значимо по-високи стойности на FIB4 и TyG ($1,09$ vs. $0,92$; $p = 0,004$ и $4,87$ vs. $4,78$ $p = 0,043$ съответно), докато тези с ендотелна дисфункция имаха по-висок Fatty liver index ($20,27$ vs. $10,75$; $p = 0,034$). Не се установи корелация с останалите показатели за микро- и макроваскуларни усложнения, въпреки че пациентите с микроалбинурия имаха значимо по-високи стойности на Fatty liver index ($10,84 \pm 12,47$ vs. $28,53 \pm 28,78$; $p = 0,001$) и TyG ($4,85 \pm 0,28$ vs. $5,14 \pm 0,58$; $p = 0,005$) в сравнение с тези без.

Обструктивна сънна апнея

Скринингово изследване за обструктивна сънна апнея с пулс-оксиметър беше проведено при 97 пациенти – 43 със затлъстяване, 35 с предиабет и 19 с новооткрит захарен диабет. Показателите за сънна апнея при трите групи са показани на таблица 19.

Таблица 19*Показатели за обструктивна сънна апнея*

	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет	Група 3 Захарен диабет
Оxygen desaturation index (ODI)	10,16±12,49	15,64±16,49	19,62±19,14
Средна кислородна сатурация (%)	91,27±9,96	93,26±3,21	92,39±2,12
Минимална кислородна сатурация (%)	76,91±13,56	74,61±12,79	77,78±8,31
Честота на ОСА (ODI>5) (%)	41,9	54,3	73,7
Честота на клинично значима ОСА (ODI>15) (%)	18,6	40,0	42,1
NS			

Индексът за кислородна десатурация (ODI) и честотата на ОСА прогресивно се покачваха от пациентите със затлъстяване, през тези с предиабет и бяха най-високи при пациентите с новооткрит захарен диабет, независимо от липсата на статистическа значимост. Когато обаче разделихме пациентите на такива без и с въглехидратни нарушения (предиабет и новооткрит захарен диабет), при втората група се установи значимо по-висок ODI (17,07±17,39 vs. 10,16±12,49; $p=0,032$) и по-висока честота на ОСА (61,1% vs 41,9%; $p=0,046$) в сравнение с тези без (само със затлъстяване). Наличието на въглехидратни нарушения е свързано с двукратно повишен риск от ОСА (ODI>5) (OR=2,183; 95%CI(0,965; 4,937)) и трикратно от клинично значима ОСА, показана за неинвазивна вентилация (ODI>15) (OR=3,008; 95%CI(1,174; 7,704)).

Прави впечатление високата честота на клинично значима ОСА (ODI>15), която е показана за лечение с неинвазивна вентилация в двете групи на нарушена въглехидратна обмяна (предиабет и диабет) – около 40%.

Очаквано мъжете имаха сигнификантно по-висок среден ODI (22,5±22,1 vs. 11,0±11,57; $p=0,001$) в сравнение с жените. Не се установи разлика между пре- и постменопаузални жени. Пациентите с артериална хипертония и дислипидемия също така имаха по-висока честота на ОСА в сравнение с тези без ($p=0,002$ и $p=0,047$, съответно).

ODI показва умерена корелация с почти всички антропометрични индекси, но не и с възрастта и показателите на въглехидратната обмяна. От антропометричните индекси най-добра предиктивна стойност за наличието на сънна апнея показва WSR (AUC=0,662, $p=0,015$). Не се установи корелация с индексите за чернодробна стеатоза.

Установи се също така силна негативна корелация между минималната кислородна сатурация и риска от автономна дисфункция, оценена чрез Sudoscan ($r=-0,405$, $p<0,001$). Пациентите с ОСА имаха значимо по-ниска електрохимична кожна проводимост на дланите ($82,2\pm 18,1$ mcS vs. $72,5\pm 12,9$ mcS; $p=0,003$) и стъпалата ($70,9\pm 14,9$ mcS vs. $77,1\pm 9,6$ mcS; $p=0,023$) и по-висок риск от автономна дисфункция ($44,2\pm 12,4$ % vs. $34,8\pm 15,2$ %; $p=0,001$) в сравнение с тези без. Не се установи обаче значима връзка с вариабилността на сърдечната честота и резултатите от пробите на Юинг (въпреки тенденцията към по-високо отношение LF/HF по-голям общ скор за автономна невропатия при пациентите с ОСА). Освен това пациентите с ОСА имаха значимо по-висок NDS ($2,78\pm 2,28$ vs. $1,84\pm 2,17$; $p=0,047$) и по-висока честота на периферна невропатия ($38,8$ vs. $18,2\%$, $p=0,024$). Не се установи връзка с останалите показатели за микро- и макроваскуларни нарушения. Пациентите с ОСА имаха по-ниски нива на параоксоназа 1 (ПОН-1) с гранична статистическа значимост ($84,1\pm 62,3$ vs. $246,5\pm 83,3$ mU/L, $p=0,051$) и тенденция към по-високи на пероксиредоксин 4 и FGF23 и по-ниски на sRAGE и 25(OH)Д. Нивата на пероксиредоксина корелираха значимо с ODI ($r=0,735$, $p=0,001$), докато тези на 25(OH)Д негативно със средната кислородна сатурация по време на сън ($r=-0,545$; $p=0,029$).

Пациентите със сънна апнея имаха значимо повишен 10-годишен риск от сърдечно-съдово заболяване (Framingham) – $19,8\pm 13,7\%$ vs. $13,8\pm 11,6\%$, $p=0,028$ и граничен за сърдечно-съдова смъртност (SCORE)- $2,72\pm 2,73$ vs. $1,65\pm 1,60$, $p=0,058$.

Нови маркери за съдов риск

Новите маркери за съдов риск (с изключение на IL-18) бяха изследвани при 80 пациенти на средна възраст $50,4 \pm 10,6$ години, разделени в две групи - *група 1* (контролна група) със затлъстяване без въглехидратни нарушения ($n=41$) и *група 2* с предиабет ($n=39$). Характеристиките на групите са представени на таблица 20.

Таблица 20		
<i>Антропометрични характеристики на разглежданите групи</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
Възраст (г)	$50,6 \pm 9,7$	$50,3 \pm 11,5$
Тегло (кг)	$97,3 \pm 17,9$	$99,6 \pm 20,3$
ИТМ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	$36,6 \pm 5,2$	$37,7 \pm 6,1$
% мастна тъкан	$44,2 \pm 4,7$	$44,6 \pm 6,5$
WHR	$0,90 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,07$
WSR	$0,66 \pm 0,07$	$0,68 \pm 0,08$
VAI	$3,2 \pm 4,0$	$3,4 \pm 2,0$
NS		

Двете групи бяха сходни по възраст, телесно тегло, процент мастна тъкан, ИТМ, WHR и WSR, и VAI.

Нивата на IL-18 бяха изследвани при 131 пациента на средна възраст, разделени в две групи – затлъстяване без въглехидратни нарушения ($n=66$) и предиабет ($n=65$), отново сходни по възраст и антропометрични показатели.

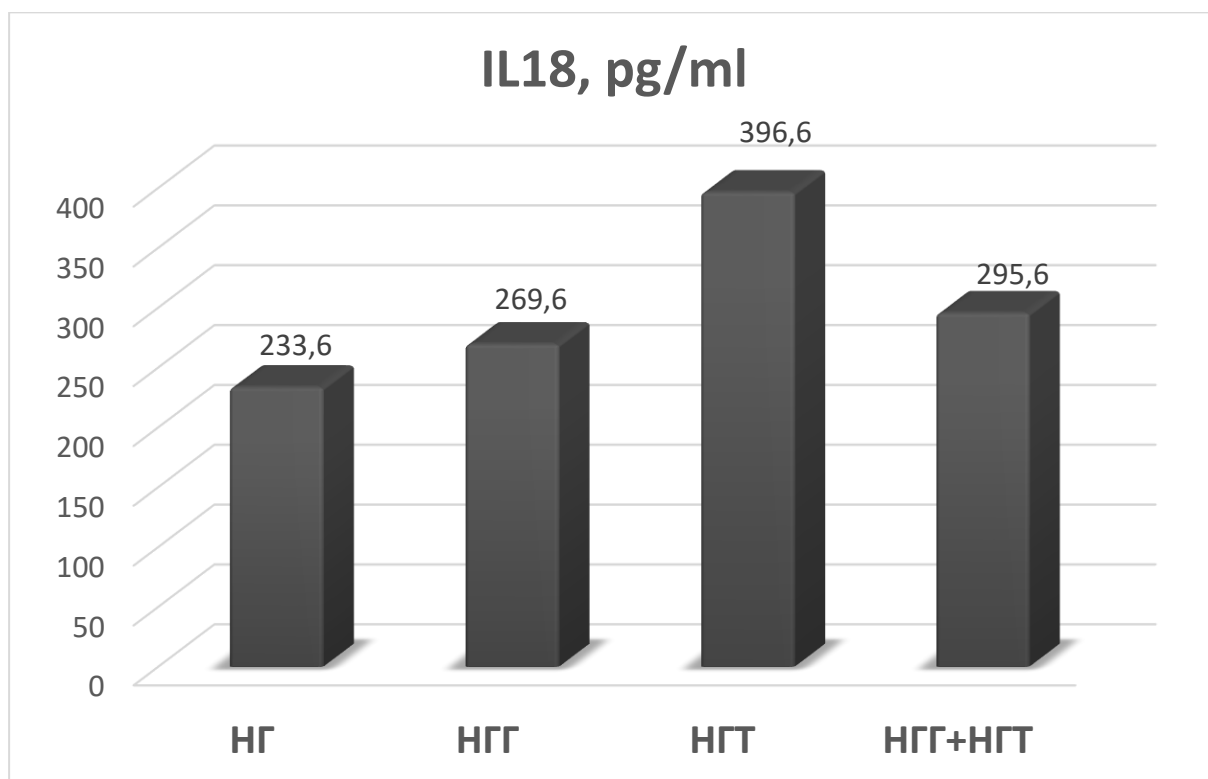
Инфламаторни и антиинфламаторни маркери

Таблица 21		
<i>Инфламаторни и антиинфламаторни маркери</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
IL-18 (pg/l)	233.6 ±103.6	304.0±220.4*
MCP-1, pg/ml	448,9±123,6	470,4±145,1
Параоксоназа (IU/l)	194,8±97,3	176,6±94,3
* p<0,05*		

Установихме значимо по-високи нива на **IL-18** при пациентите с предиабет (304,0±220,4 vs. 233,6 ±103,6 пг/л, p=0,029), като разликата остана сигнификантна и след корекция за ИТМ (p=0,049). Когато разделихме пациентите с предиабет на такива с изолирана НГГ, изолиран НГТ или НГГ+НГТ най-високи нива на IL-18 установихме при тези с изолиран НГТ (фигура 14). Освен това пациентите, които имаха кръвна захар на 60-та мин от ОГТТ също имаха по-високи нива на IL-18 (p=0,017).

IL-18 показва негативна корелация с HDL-холестерола (r= -0.319, p<0,001) и позитивна с нивата на кръвната захар на 60 и 120 минута от ОГТТ (r=0,219, p=0,012 и r=0,294, p=0,001 съответно). Установи се също така сигнификантна негативна корелация между IL-18 и LnRHI (r=-0,420, p=0,038) и тенденция към по-високи нива на IL-18 при пациенти с ендотелна дисфункция в сравнение с тези без (290,1±116,7 vs. 227,3±82,6 пг/л, p=0,121). Слаба позитивна корелация имаше и с риска за автономна невропатия, оценен чрез Судоскан r=0,233, p=0,008). Не се установи връзка с останалите маркери за микро- и макроаскулярни усложнения.

Мъжете имаха сигнификантно по-високи нива на IL-18 в сравнение с жените (343,2±282,3 vs. 241,9±122, пг/л, p=0,007), като не се наблюдава разлика между пре- и постменопаузални жени.

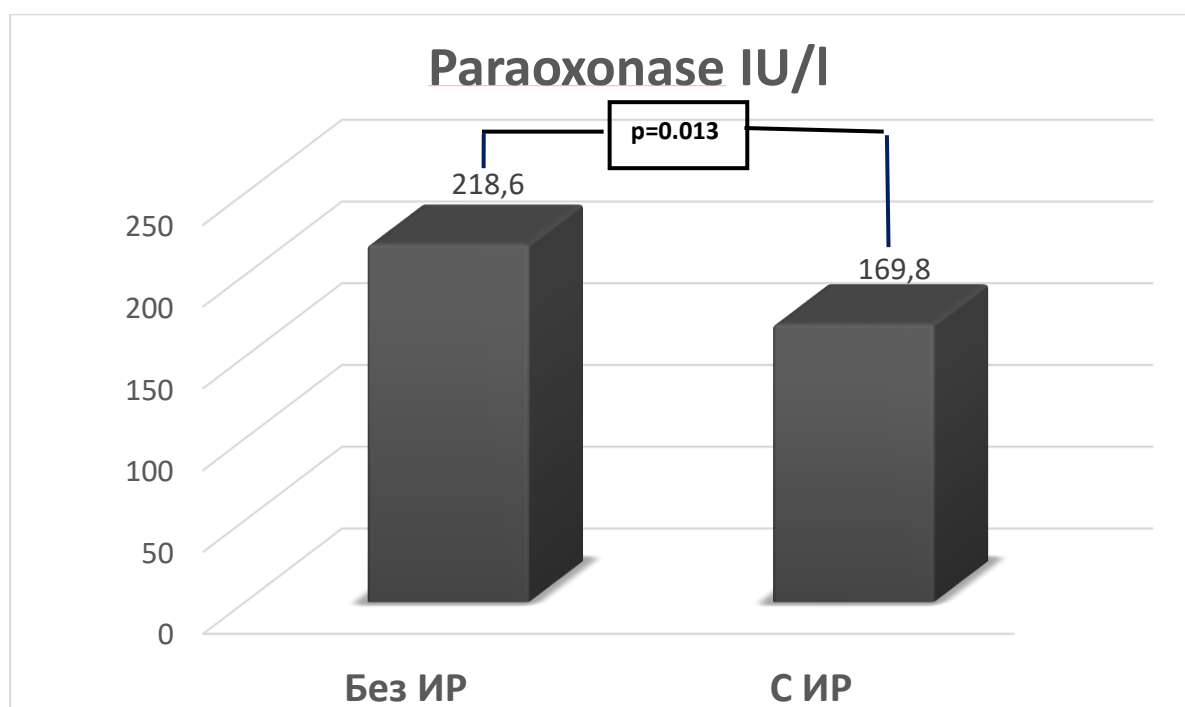


Фигура 14. Нива на IL-18 при пациенти с различни нарушения във въглехидратната обмяна.

Наблюдавахме също така по-високи нива на **МСП-1** при пациентите с предиабет в сравнение с контроли, като нивата му се повишаваха от нормогликемия ($448,9 \pm 123,6$ пг/мл), през НГГ ($537,7 \pm 140,5$ пг/мл) до НГГ+НГТ ($562,8 \pm 193,2$ пг/мл) с гранична статистическа значимост ($p=0,058$). Пациентите с $AB1 < 0,9$ имаха значимо по-високи стойности на МСП-1 в сравнение с тези с нормален $AB1$ или $AB1 > 1,3$ ($620,3 \pm 198,2$ vs. $448,7 \pm 124,7$ vs. $374,0 \pm 49,5$ пг/мл, $p=0,013$). Установи се също така значима корелация с ИТМ и НОМА индекса.

Нивата на **параоксоназа 1 (ПОН 1)** показаха тенденция към понижаване при пациенти с предиабет в сравнение с тези със затлъстяване без въглехидратни нарушения, макар разликите да не достигат статистическа значимост ($176,6 \pm 94,3$ vs. $194,8 \pm 97,3$ IU/l, $p=0,205$).

Когато обаче разделихме пациентите на такива със и без инсулинова резистентност, установихме значимо понижени нива на ПОН при пациентите с инсулинова резистентност ($169,8 \pm 92,7$ vs. $218,6 \pm 74,4$ IU/l, $p=0.013$), фигура 15.



Фигура 15. Нива на ПОН 1 при пациенти със и без инсулинова резистентност

Пациентите с метаболитен синдром също имаха по-ниски нива на ПОН 1 в сравнение с тези без ($169,8 \pm 92,7$ vs. $218,6 \pm 74,4$ IU/l, $p=0.013$). Мъжете имаха сигнификантно по-ниски нива на ПОН-1 в сравнение с жените ($122,5 \pm 63,6$ vs. $199,2 \pm 97,6$ IU/l).

Нивата на параоксоназата показаха добра негативна корелация с кръвната захар на 120 мин от ОГТТ ($r=-0,262$, $p=0,045$), ИРИ на 0 мин ($r=-0,456$; $p<0,001$), ИТМ ($r=-0,278$; $p=0,022$), WSR ($r=-0,374$; $p=0,003$), WHR ($r=-0,339$; $p=0,018$) и особено с обиколката на талията ($r=-0,458$; $p<0,001$), както и позитивна с възрастта ($r=0,328$, $p=0,011$), общия холестерол ($r=0,346$; $p=0,008$), LDL-холестерола ($r=0,279$, $p=0,041$); HDL-холестерола ($r=0,402$, $p=0,003$). Не се наблюдава разлика в нивата между мъже и жени, както и между жени със и без менопауза. Когато

разделихме пациентите на тертили в зависимост от нивата на пароксоназата се установиха по-ниски ИТМ ($p=0,004$), ИРИ ($p=0,012$) и НОМА индекс ($r=0,018$) в по-високите тертили. Не се установи обаче връзка между ПОН и маркерите за микро- и макроваскуларни усложнения.

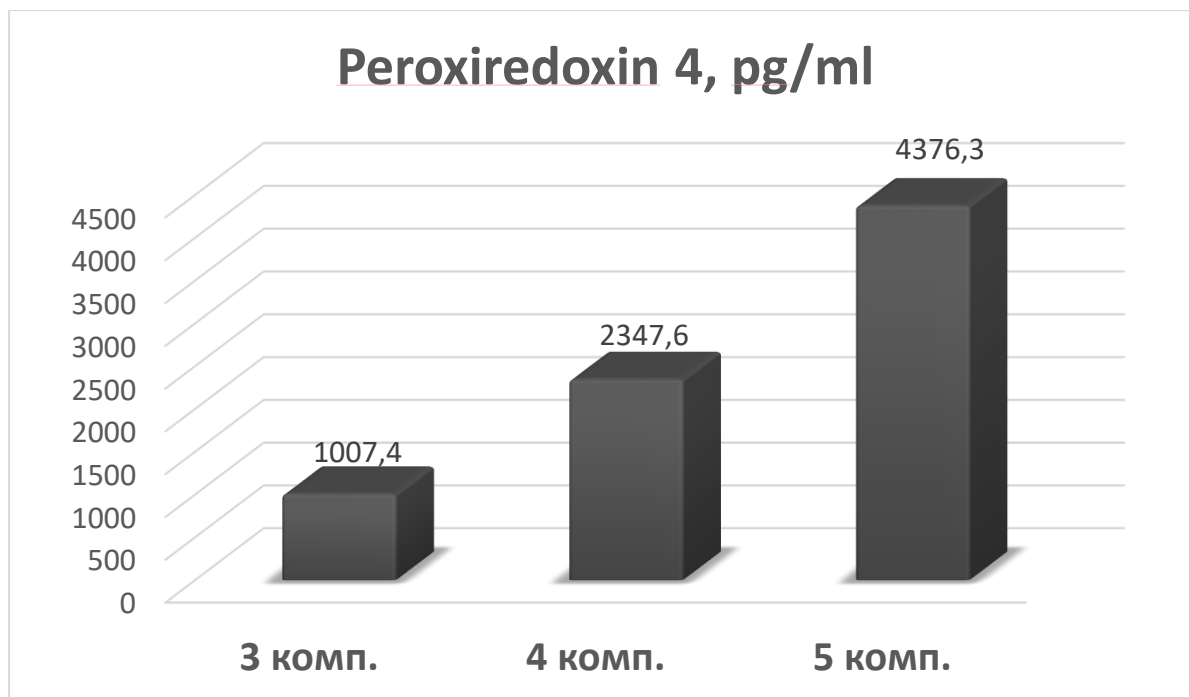
Маркери за оксидативен стрес

Таблица 22		
<i>Маркери за оксидативен стрес</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
Peroxiredoxin 4, pg/ml	1088,0±753,3	2851,2±4576,6*
Thioredoxin-interacting protein, pg/ml	27,1±50,3	54,2±69,9
* $p<0,05$		

Нивата на **пероксиредоксин 4** бяха значимо по-високи при пациентите с предиабет в сравнение с участниците със затлъстяване без въглехидратни нарушения (2851,2±4576,6 pg/ml vs. 1088,0±753,3 pg/ml; $p = 0,022$).

Установи се лека, но значима корелация между пероксиредоксин 4 и телното ($r=0,232$; $p = 0,038$), обиколката на талията ($r = 0,239$; $p = 0,044$), чернодробните ензими (ASAT– $r = 0,289$; $p = 0,019$ и ALAT – $r = 0,305$; $p = 0,07$) и левкоцитите ($r = 0,317$; $p = 0,005$), която персистира след ажустиране на възраст и ИТМ (ASAT – $r = 0,296$; $p = 0,012$; ALAT – $r = 0,291$; $p = 0,014$; левкоцити – $r = 0,392$; $p = 0,001$).

Не се установи разлика между пациенти със и без инсулинова резистентност и със и без метаболитен синдром. При пациентите с метаболитен синдром, обаче, нивата на пероксиредоксин 4 се повишаваха с увеличаване броя на наличните компоненти на метаболитен синдром – три (1007,4 ±624,8 пг/мл), четири (2347,6 ± 3903,0 пг/мл) или всичките пет (4376,3 ± 6979,3 пг/мл).

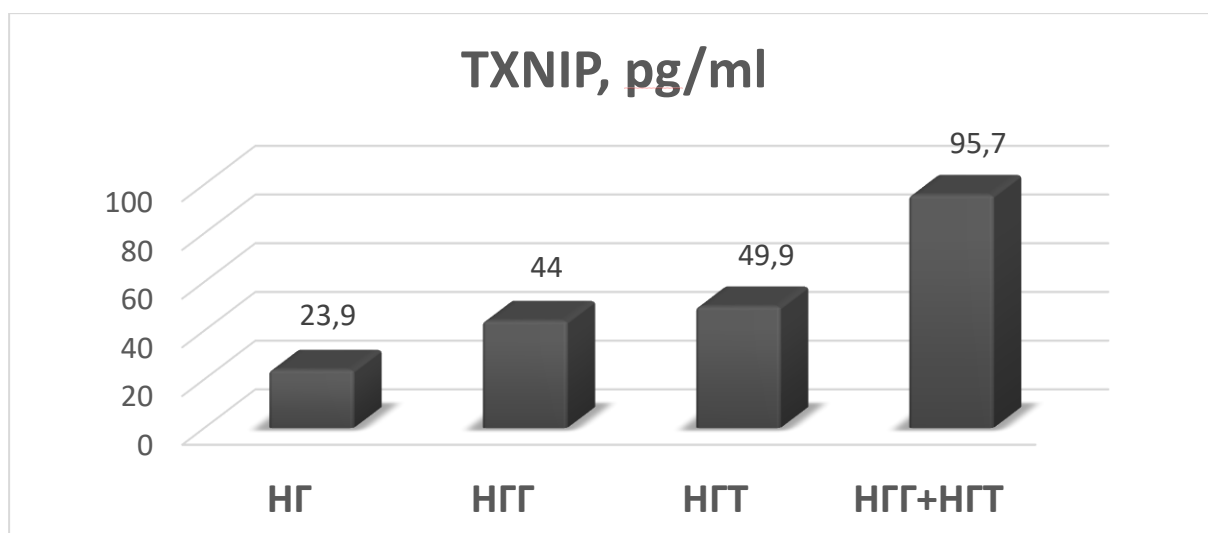


Фигура 16. Нива на пероксиредоксин 4 при пациенти с различен брой компоненти на метаболитен синдром

Не се установи корелация между нивата на пероксиредоксин 4 и показателите за инсулинова резистентност – НОМА индекс ($r = 0,057$; $p = 0,622$), QUICKI ($r = 0,087$, $p = 0,451$), ИРИ на гладно ($r = 0,022$; $p = 0,48$), ИРИ на 60 минута от ОГТТ ($r = 0,013$, $p = 0,911$) и ИРИ на 120 минута от ОГТТ ($r = 0,099$; $p = 0,389$).

Не се установи връзка между нивата на пероксиредоксин 4 и показателите за микро- и макроваскуларни усложнения, но прави впечатление много силната корелация с ODI ($r=0,735$, $p=0,001$) и по-високите нива при пациентите с ОСА в сравнение тези без ($4816,7 \pm 7085,0$ vs. $1498,67 \pm 1041,5$).

Установихме също така по-високи нива на **TXNIP** при пациенти с предиабет в сравнение с нормогликемичните контроли със затлъстяване (54.2 ± 69.9 vs. 23.9 ± 47.1 пг/мл; $p = 0.03$). Когато разделихме пациентите с предиабет на такива само с НГГ ($n=6$), НГТ ($n=26$) и НГГ+НГТ ($n=7$) нивата на TXNIP се повишаваха от нормогликемия, през НГГ/НГТ до НГГ+НГТ ($p=0,025$ между нормогликемия и НГГ+НГТ), фигура 17.



Фигура 17. Нива на TXNIP (пг/мл) при пациенти с нормогликемия, НГГ, НГТ и НГГ+НГТ

Нивата на TXNIP корелираха слабо само с кръвната захар на гладно ($r= 0.235$; $p= 0.04$), но не и с кръвната захар в хода на ОГТТ или маркерите за инсулинова резистентност. Не се установи разлика в нивата на TXNIP между пациенти със и без метаболитен синдром.

Маркери за неензимно гликиране

Таблица 23		
<i>Маркери за неензимно гликиране</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
Pentosidine (pmol/ml)	1229,7±350,3	1195,9±324,5
sRAGE (pg/ml)	462,6±161,5	480,5±186,8
NS		

Ние не установихме значима разлика в нивата на **пентозидин** и **sRAGE** между двете групи (1229.7±350.3 vs 1195.9±324.5 pmol/ml и 462.6±161.5 vs. 480.5±186.8pg/ml , съответно). Не се установи и разлика между пациенти със и без инсулинова резистентност или метаболитен синдром. Оказа се обаче, че

пациентите, които имаха кръвна захар >8,5 ммол/л на 60-та мин. от ОГТТ имаха значимо по-ниски нива на sRAGE (440,4±157,5 vs 569,4±192,7 pmol/ml; p=0,007). Пациентите с артериална хипертония също имаха по-ниски нива на sRAGE в сравнение с тези без (436.1±154.0 vs 528.1 ±189.8 pg/ml, p=0.032).sRAGE показва слаба негативна корелация с кръвната захар на 60та минута от ОГТТ (r=-0.254, p=0.036) и НОМА-индекса (r=-0.269, p=0.029). Не установихме корелация между нивата на sRAGE и пентозидина и показателите за микро- и макроаскулярни усложнения в двете групи, както и разлики в нивата им между пациенти със и без ендотелна дисфункция.

Показатели на калциево-фосфорната обмяна

Резултатите от изследването на показателите на калциево-фосфорната обмяна са показани на таблица 24.

Таблица 24		
<i>Показатели на калциево-фосфорната обмяна</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
Паратхормон, pmol/l	5,1±2,3	5,1±2,0
25(ОН)Д, pmol/l	35,3±19,3	28,0 ±13,5
Витамин Д дефицит (%)	87,5	94,7
FGF-23, pg/ml	5.8±7.3	10.4±10.7*
Klotho, pg/ml	935.8±338.5	845.1±309.2
Остеопротегерин (pg/ml)	91,3±113,2	62,3±33,1
* p<0,05		

Установихме значимо по-високи нива на FGF23 при пациенти с предиабет в сравнение с контроли с нормален глюкозен толеранс (10.4 ± 10.7 vs. 5.8 ± 7.3 pg/ml; $p = 0.03$) (таблица 24). Пациентите с инсулинова резистентност също имаха по-високи нива на FGF23 в сравнение с контроли (9.5 ± 10.1 vs. 5.2 ± 7.3 pg/ml) с гранична статистическа значимост ($p = 0.05$). FGF23 и отношението FGF23 / Klotho показаха слаба позитивна корелация с кръвната захар на гладно ($r = 0.224$; $p = 0.048$ и $r = 0.240$; $p = 0.033$), но не и с гликемията в хода на ОГТТ. Не се установи и корелация с показателите за инсулинова резистентност.

Установихме също така изключително висока честота на витамин Д дефицит и в двете групи, като при пациенти с предиабет се наблюдаваха по-ниски нива на витамин Д, макар и без статистическа значимост ($p = 0.57$). Не установихме корелация между нивата на витамин Д, възрастта на пациентите, антропометричните им показатели и наличието на сърдечно-съдови рискови фактори. Нивата на Klotho бяха несигнификантно по-ниски при пациенти с предиабет, а тези на паратхормона не се различаваха между двете групи.

Не се установиха разлики в нивата на ПТХ между мъжете и жените, както и между пациентите със и без инсулинова резистентност, метаболитен синдром, артериална хипертония и дислипидемия. Не се установи корелация между нивата на витамин Д и възрастта, антропометричните показатели, въглехидратния статус на пациентите, класическите сърдечно-съдови рискови фактор и маркерите за микро- и макроваскуларен риск.

Адипоцитокени и миокини

Данните за изследваните **адипоцитокени и миокини** при двете групи са представени на таблица 25.

Таблица 25		
<i>Нива на адипоцитокени и миокини в серума</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
Адипонектин (мкг/мл)	10.6±4.1	8.8±3.5*
Лептин (нг/мл)	36.0±14.2	35.6±14.5
Васпин (нг/мл)	0.35±0.52	0.29±0.27
Резистин (нг/мл)	6.4±2.3	7.1±4.1
Хемерин (нг/мл)	318.4±83.4	338.4±89.3
Оментин (нг/мл)	10.4±16.4	7.2±8.9
Ирисин (нг/мл)	239,4±113,5	270,9±102,7

Серумният адипонектин бе статистически значимо по-висок в групата с нормогликемия в сравнение с лицата с предиабет. Не се установиха статистически значими разлики по отношение на нивата на останалите адипоцитокени.

Корелационният анализ на изследваните адипоцитокени е показан на таблица 26.

Таблица 26

Корелационен анализ на изследваните адипоцитокени с важни параметри на популацията

ПОКАЗАТЕЛ	ADIPONECTIN	LEPTIN	OMENTIN	VASPIN	CHEMERIN	RESISTIN
Възраст	0,219	-0,285*	0,128	-0,089	0,002	-0,005
ИТМ	-0,238*	0,502**	-0,112	0,036	0,181	0,095
САН	0,087	-0,100	0,244*	-0,028	0,066	-0,122
Об. талия	-0,437**	0,274*	-0,178	-0,025	0,067	0,095
WHR	-0,490**	-0,047	0,046	0,096	-0,023	0,100
Fat %	0,124	0,716**	0,037	-0,014	0,112	0,103
Общ хол	0,121	-0,213	0,295**	0,097	0,028	-0,179
LDL-хол	0,082	-0,164	0,246*	0,032	0,065	-0,086
HDL-хол	0,463**	0,099	0,250*	0,02	-0,174	-0,139
Tg	-0,290*	-0,288*	0,105	0,092	0,001	-0,148
КЗГ	-0,172	0,031	0,203	0,148	0,056	-0,001
IRI, 0 min	-0,387**	0,176	0,097	0,148	0,144	0,046
НОМА-IR	-0,393**	0,179	0,141	0,167	0,140	0,056
HbA1c	-0,288*	0,122	-0,240*	0,294*	0,230*	0,295*
ASAT	-0,116	-0,129	-0,004	-0,115	0,034	0,226
ALAT	-0,161	-0,173	0,050	-0,011	0,005	0,200
GGT	0,021	-0,281*	0,329**	0,031	0,065	0,059
Пик к-на	-0,260*	-0,139	0,053	-0,013	-0,024	0,068
ABI	0,069	-0,213	-0,042	-0,057	-0,147	0,070
IMT	0,174	-0,200	0,021	-0,023	0,009	0,059
LhRHI	0,231	0,301*	0,032	0,023	0,135	0,052
AI	-0,161	0,085	-0,031	0,198	0,017	-0,250*

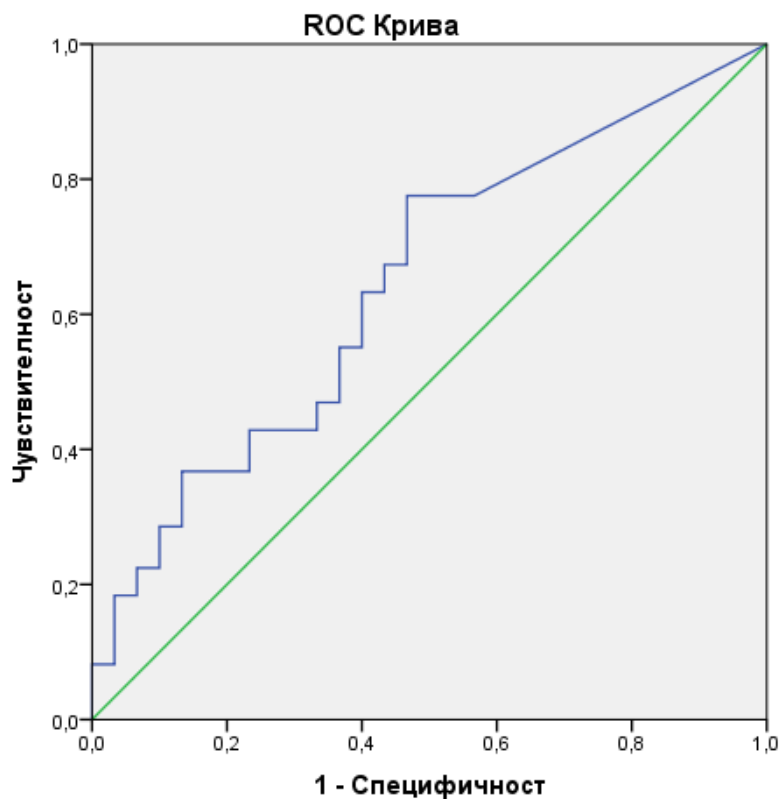
* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$. ИТМ – Индекс на телесна маса; САН – систолно артериално налягане; WHR – отношение талия ханш; Fat% - процент мастна маса, измерен с апарат Tanita; Общ хол – Общ холестерол, LDL-хол - LDL – холестерол; HDL-хол – HDL – холестерол; Tg – Триглицериди; КЗГ – Кръвна захар на гладно; IRI, 0 min – Имунореактивен инсулин на гладно; НОМА-IR – НОМА-IR индекс. HbA1c – гликиран хемоглобин; ABI – Индекс Глезен/Мишница; IMT – Дебелина на интима медиа; LhRHI – маркер за ендотелна дисфункция; AI – индекс на усилване

От анализа е видно, че серумният адипонектин корелира негативно с ИТМ ($p < 0,05$), обиколката на талията ($p < 0,01$), отношението талия-ханш ($p < 0,01$), серумните триглицериди ($p < 0,05$), серумния имунореактивен инсулин на гладно ($p < 0,01$), HOMA-IR индекса ($p < 0,01$), гликирания хемоглобин ($p < 0,05$) и пикочната киселина ($p < 0,05$) и позитивно единствено с HDL-холестерола ($p < 0,01$). Серумният лептин корелира негативно с възрастта ($p < 0,05$), серумните триглицериди ($p < 0,05$), серумния GGT ($p < 0,05$) и позитивно с ИТМ ($p < 0,01$), процентът мастна маса, оценен с апарат Tanita ($p < 0,01$), и индексът LhRHI за ендотелна дисфункция ($p < 0,05$). Серумният оментин корелира позитивно със систолното артериално налягане ($p < 0,05$), общия холестерол ($p < 0,05$), LDL-холестерола ($p < 0,05$) и HDL-холестерола ($p < 0,05$), и със серумната GGT ($p < 0,01$) и негативно с гликирания хемоглобин ($p < 0,05$). Серумните васпин и хемерин корелираха позитивно единствено с гликирания хемоглобин ($p < 0,05$). Серумният резистин корелираше позитивно с гликирания хемоглобин ($p < 0,05$) и с индекса на усилване (AI) ($p < 0,05$). Не установихме статистически значими корелации между изследваните адипоцитокени и системите за оценка на степента на невропатия NDSи вибрационния праг, оценен с биотезиометър.

Проведохме вариационен анализ (Independent Samples t-test) за да оценим различията на изследваните цитокини по отношение на пола, наличието на метаболитен синдром, наличието на инсулинова резистентност, дислипидемия, артериална хипертония или ендотелна дисфункция. Серумният адипонектин бе статистически значимо по-висок при жените в сравнение с мъжете ($p < 0,001$) – $10,28 \pm 3,92$ ng/ml срещу $6,52 \pm 1,91$ ng/ml. Серумният лептин също бе статистически значимо по-висок при жените ($p < 0,001$) – $39,19 \pm 11,2$ ng/ml срещу $16,72 \pm 14,69$ ng/ml. Аналогично, серумният хемерин бе по-висок при жените ($p = 0,01$) в сравнение с мъжете – $269,87 \pm 63,13$ срещу $338,43 \pm 86,1$ ng/ml. Оментин, васпин и резистин не се различаваха значимо по показателя пол.

По отношение на наличието на критерия метаболитен синдром, установихме, че лицата с МС имат статистически значимо по-ниски серумни нива на лептин – $33,03 \pm 14,94$ срещу $40,24 \pm 12,23$ ng/ml като тази асоциация се запази след корекция за фактора ИТМ и телесно тегло. Проведохме ROC-анализ, за да установим до колко ниският серумен лептин може да се използва за

разграничаване на лицата с метаболитен синдром в изследваната популация пациенти (фиг.18).



Площ под Кривата

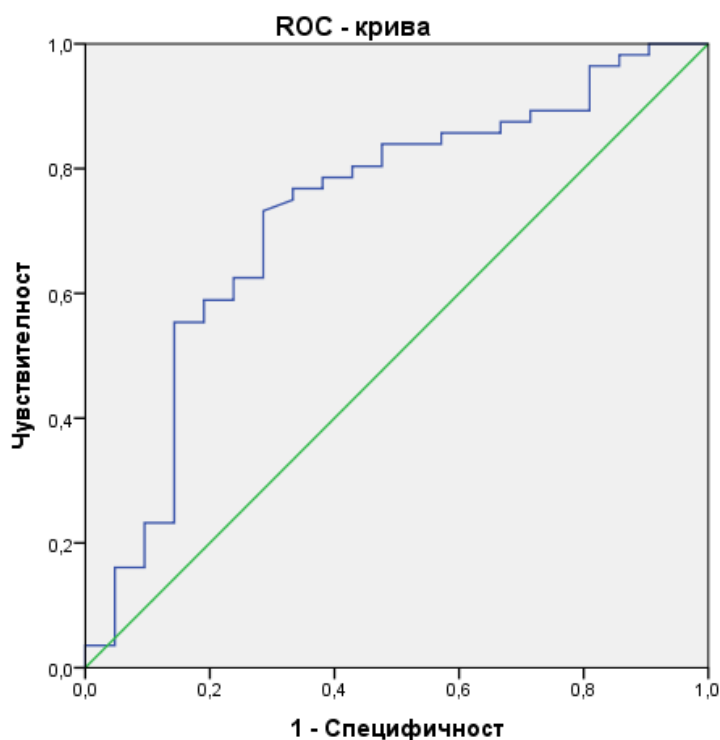
Leptin				
Площ	Ст. грешка	Значимост (p)	Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,645	,064	,031	,521	,770

Фигура 18. ROC-крива на серумния лептин за разграничаване на лицата с метаболитен синдром

От фигурата е видно, че ниският серумен лептин може да се използва за разграничаване на лицата с метаболитен синдром ($p=0,03$), $AUC=0,645$.

Серумният адипонектин бе статистически значимо по-нисък при лицата, отговарящи на критериите за инсулинова резистентност – $8,80 \pm 3,26$ ng/ml срещу

11,96±4,59ng/ml (p=0,001). В контраст на това, серумният оментин бе статистически значимо по-висок при лицата с инсулинова резистентност 10,18±15,05 срещу 5,33±6,03ng/ml (p=0,047). Останалите адипоцитокени не се различаваха значимо по отношение на критерия инсулинова резистентност. Проведохме ROC анализ, за да проверим до колко адипонектин и оментин могат да бъдат използвани за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност (фиг. 19)



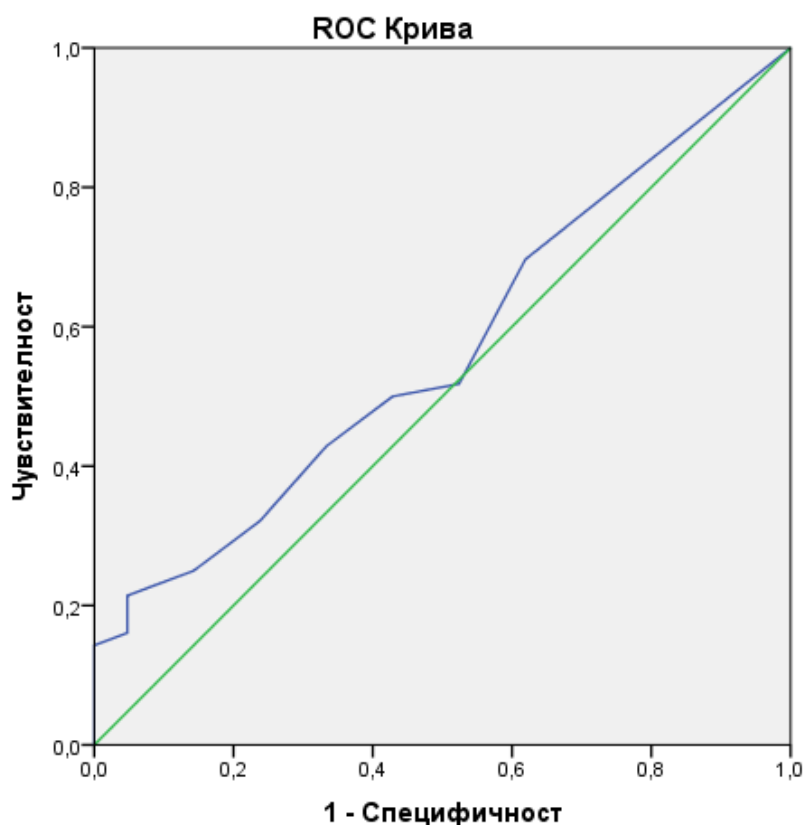
Площ под кривата – адипонектин - МС

Test Result Variable(s): Adiponectin

Площ	Ст. грешка	Значимост (p)	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,728	,068	,002	,596	,861

Фигура 19. ROC-крива на серумния адипонектин за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност.

От анализа е видно, че адипонектин има добра дискриминативна способност за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност в изследваната популация пациенти (AUC = 0,728, p=0,002). На фиг 20. е показана ROC-кривата на серумния оментин за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност.



Площ под кривата

Площ	Ст, грешка	Значимост (p)	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,566	,070	,375	,428	,704

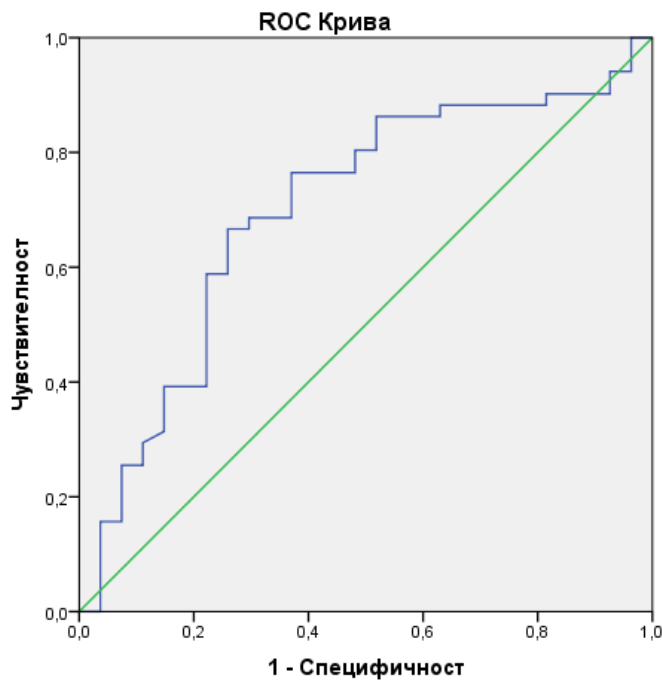
Фигура 20. ROC-крива на серумния оментин за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност.

От анализа стана ясно, че серумният оментин ($AUC = 0,566$, $p=0,375$) не може да се използва за разграничаване на лицата с инсулинова резистентност в изследваната популация пациенти.

Проведохме вариационен анализ, за да установим дали изследваните адипоцитокени могат да се използват за разграничаване на лицата с ендотелна дисфункция, оценена с апарат Endopat /LhRHI/. Не бяха установени различия в серумните им нива по отношение на изследвания критерий.

Вариационният анализ за критерия дислипидемия установи, че само серумният хемерин има статистически значими различия в изследваната популация пациенти. Лицата с дислипидемия имаха значимо по-високи серумни нива на хемерин $346,49 \pm 80,90$ срещу $289,80 \pm 86,64$ ng/ml.

ROC-анализът показва, че серумният хемерин има добра дискриминативна способност ($AUC=0,699$, $p=0,004$) за разграничаване на лицата с дислипидемия (фиг.21).



Площ под кривата

Chemerin

Площ	Ст. грешка	Значимост (p)	95% Доверителен интервал	
			Долна граница	Горна граница
,699	,064	,004	,574	,824

Фигура 21. ROC-крива на серумния хемерин за разграничаване на лицата с дислипидемия

В заключение, не установихме статистически значими разлики в нивата на изследваните адипоцитокени по отношение на фактора артериална хипертония.

Установихме прогресивно намаление на нивата на серумния **иризин** с влошаване на въглехидратния толеранс. Нивата на иризина бяха сигнификантно

по-високи при жени в сравнение с мъже. При мъжете той беше позитивно свързан с ИТМ ($r=0,475$, $p<0,001$), ИРИ на гладно ($r=0,270$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,288$, $p<0,05$) и негативно с кръвната захар на гладно ($r= -0,547$, $p<0,001$), серумния креатинин ($r= -0,294$, $p<0,05$), и нивата на чернодробните ензими: ALT ($r= -0,281$, $p<0,05$), GGT ($r= -0,293$, $p<0,05$). При жените се установи позитивна връзка с ИТМ $r=0,385$, $p<0,001$) и негативна с обиколката на шията ($r= -0,249$, $p<0,05$), кръвната захар на гладно ($r= -0,384$, $p<0,001$) и серумния креатинин ($r=-0,313$, $p<0,01$).

При мъжете серумният иризин показва добра предиктивна стойност за риска от захарен диабет тип 2 (AUC=0,779, $p<0,001$), както и за риска от каквато и да е дисгликемия (AUC=0,838, $p<0,001$), като праговата стойност от ≤ 380 ng/ml имаше 83% чувствителност и 70% специфичност. Подобни резултати се наблюдаваха и при жени - AUC=0,656, $p=0,022$ за риск от захарен диабет (прагова стойност ≤ 658 ng/ml с 83% чувствителност и 57% специфичност). При мъжете нива на серумния иризин ≤ 289 ng/ml бяха свързани с OR 6,59 (95% CI – 1,96-22,06; $p=0,002$) за наличие на захарен диабет, а при жени нива ≤ 658 ng/ml с OR 3,31 (95% CI – 1,09-9,96; $p=0,03$).

Клетъчни адхезионни молекули и вазоактивни растежни фактори

Нашите данни демонстрират сходни нива на sICAM, sVCAM, VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2 между контроли с нормогликемия и пациенти с предиабет (таблица 27)

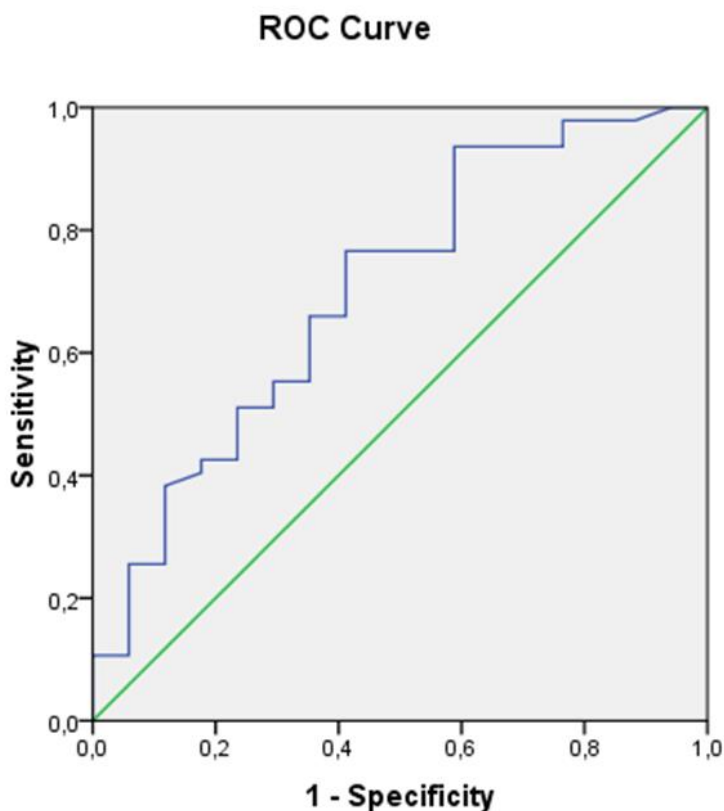
Таблица 27.		
<i>Нива на sICAM, sVCAM, VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
sICAM, ng/ml	406,7±254,2	437,4±202,9
sVCAM, ng/ml	1236,1±433,4	1250,8±328,4
VEGF-A, ng/ml	0,76±0,38	0,68±0,41
VEGF-R1, ng/ml	0,16±0,17	0,33±0,53
VEGF-R2, ng/ml	13,4±4,7	12,8 ±3,9
* p<0,05*		

Не се установи връзка между нивата на sICAM, sVCAM, VEGF-A, VEGF-R1 и VEGF-R2, антропометричните показатели, класическите сърдечно-съдови фактори и показателите за микро- и макроваскуларни усложнения.

Други маркери за съдов риск

Таблица 28		
<i>Други маркери за съдов риск</i>		
	Група 1 Затлъстяване	Група 2 Предиабет
sCD40L (ng/ml)	5,3±3,4	5,9±3,6
Селен (мсmol/l)	817,9±156,9	877,3±129,2
Sialic Acid, ng/ml	0,17±0,20	0,12±0,16
Сореptin, pg/ml	0,17±0,7	1,2±3,3
Selenoprotein P, ng/ml	6,3±1,4	5,9±2,7
Kallistatin, ng/ml	5,8±0,9	6,3±1,6*
* p<0,05*		

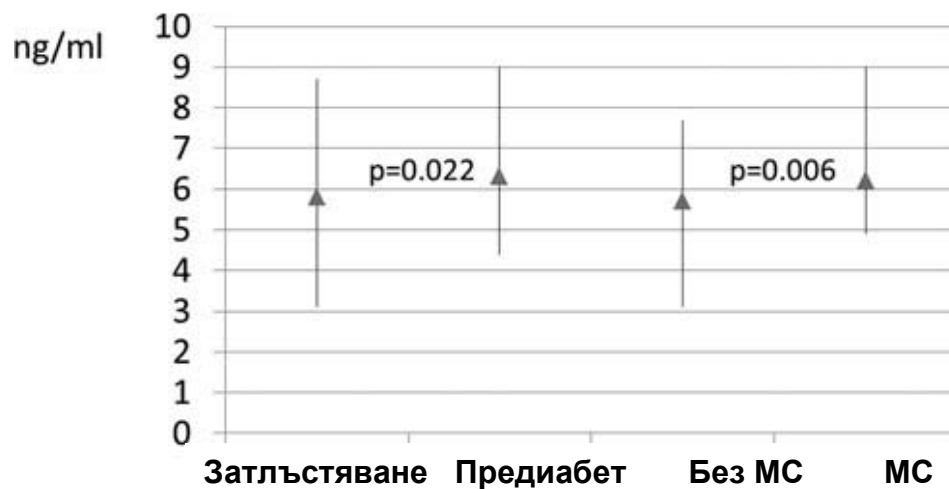
Установихме тенденция към по-високи нива на **sCD40L** при пациенти с предиабет в сравнение с контроли ($5,9\pm 3,6$ vs. $5,3\pm 3,4$ ng/ml), макар и без статистическа значимост. Подобно на PON1и в този случай нивата на sCD40L бяха сигнификантно по-високи при пациенти с инсулинова резистентност в сравнение с тези без ($6,4\pm 3,7$ vs. $4,1\pm 2,4$ ng/ml, $p=0,025$), като нивата на sCD40L показаха много висока предиктивна стойност за риска от инсулинова резистентност (AUC=0,703; $p=0.014$) (фигура 22).



Фигура 22. ROC-крива за sCD40L като предиктор за инсулинова резистентност

Установихме също така по-високи нива на **калистатин** при пациенти с предиабет в сравнение с нормогликемични контроли (6.3 ± 1.6 vs. 5.8 ± 0.9 ng/ml; $p=0.022$) и при пациенти с метаболитен синдром в сравнение с такива без ($6,2\pm 1,4$ vs. $5,7\pm 1,1$ ng/ml; $p=0.006$), като нямаше разлика между пациенти със и без инсулинова резистентност. Не намерихме и корелация с възрастта, ИТМ ,

антропометричните показатели, систолното и диастолното артериално налягане.



Фигура 23. Нива на калистатин при пациенти с и без предиабет и с и без метаболитен синдром

Не установихме значими разлики в нивата на селен, селенопротеин Р, копептин и сиалова киселина между пациенти с и без въглехидратни нарушения, с и без инсулинова резистентност, както и връзка между нивата им и маркерите за микро- и макроваскуларни усложнения.

Проспективно проучване

111 от пациентите без диабет изходно (53 с нормогликемия и 58 с предиабет) бяха проследени след средно $25,9 \pm 12,6$ месеца. При 18 (16,4%) от тях беше установен захарен диабет тип 2 (от тях трима изходно са имали нормогликемия, а 15 – предиабет), при 28 души (25,5%) беше установено влошаване на въглехидратния толеранс, а при 22 (20,0%) – регресия на въглехидратния толеранс (преминаване от предиабет към нормогликемия).

Таблица 29

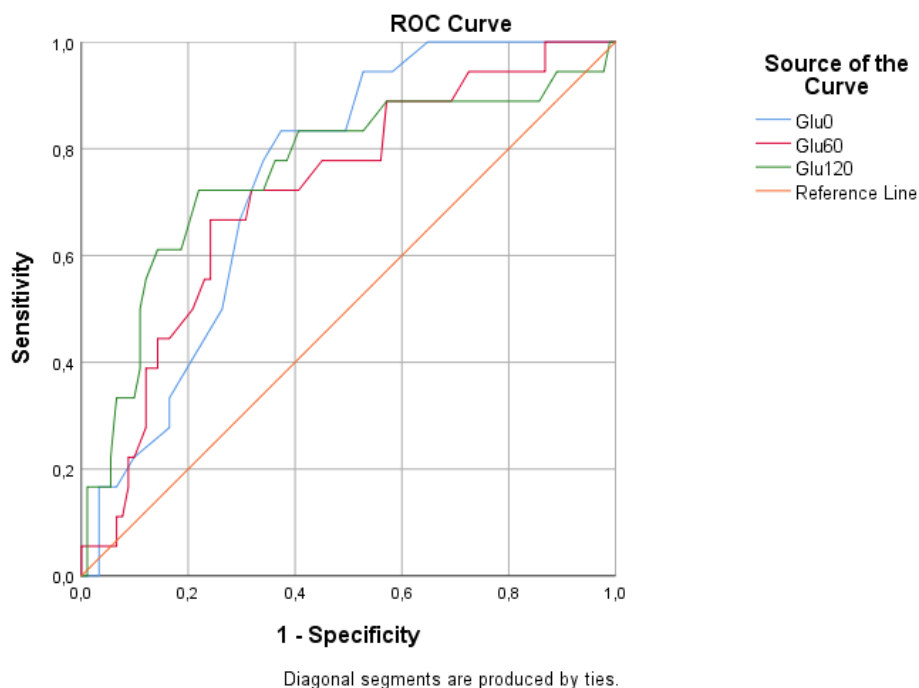
Характеристики на пациентите с различна прогресия на въглехидратните нарушения

	Регресия	Без промяна	Прогресия
Възраст (г)	55,5±10,4	52,3±10,5	56,9±10,9
Тегло (кг)	91,2±20,3	98,7±20,8	93,5±15,6
ИТМ (кг/м ²)	33,5±4,5	36,5±7,2	35,1±5,1
% мастна тъкан	39,6±8,6*	45,9±3,9	44,2±5,7
* p<0,05			

По отношение на антропометричните характеристики, сигнификантна разлика между групите имаше само % мастна тъкан, който беше значимо по-нисък в групата с регресия на въглехидратните нарушения.

Пациентите, при което беше установена прогресия на въглехидратните нарушения, както и при тези, при които впоследствие беше установен захарен диабет, имаха значимо по-високи нива на кръвната захар в хода на ОГТТ в сравнение с тези, при които не беше регистрирана прогресия.

С помощта на ROC крива установихме, че кръвната захар на гладно има AUC=0,745, p=0,001 за риска от бъдещ захарен диабет, като кръвна захар 5,5 ммол/л има 94% чувствителност и 46% специфичност за разлика от кръвна захар на гладно 6,1 ммол/л, която има едва 50% чувствителност на фона обаче на много по-висока специфичност 73%. Кръвната захар на 60 мин от ОГТТ над 8,5 ммол/л имаше 89% чувствителност и 45% специфичност за риска от бъдещ диабет.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Glu0	,745	,051	,001	,644	,845
Glu60	,718	,064	,004	,593	,843
Glu120	,759	,070	,001	,621	,897

The test result variable(s): Glu0, Glu60, Glu120 has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

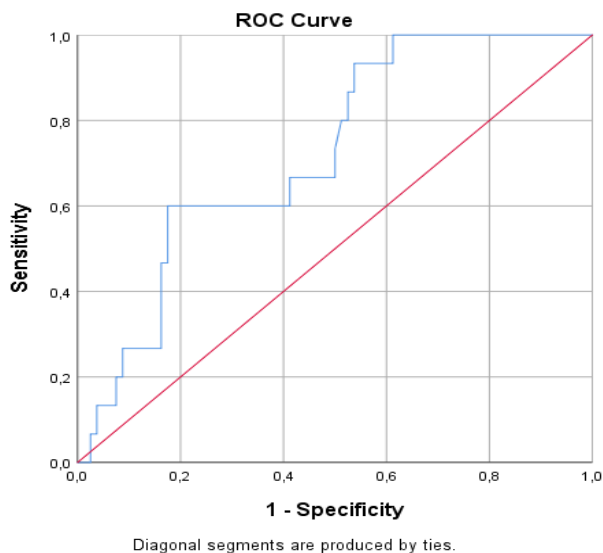
a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 24. Предиктивна стойност на кръвните захари в хода на ОГТТ за развитие на захарен диабет

Пациентите, които в хода на проследяването развиха захарен диабет тип 2, имаха значимо по-висока изходна средна CIMT ($0,70 \pm 0,1$ mm vs. $0,62 \pm 0,1$ mm, $p=0,007$), по-високи изходни нива на MCP-1 ($597,9 \pm 206,3$ vs. $429,7 \pm 118,9$; $p=0,0014$) и TXNIP ($99,4 \pm 94,7$ vs. $24,33 \pm 45,9$; $p=0,008$), но не се различаваха по възраст, антропометрични показатели и маркери за микро- и макроваскуларни усложнения изходно. От тези показатели, най-висока предиктивна стойност за риска от новопоявил се диабет имаше CIMT (AUC=0,723; $p=0,006$), като

CIMT \geq 0,7 mm имаше 53% чувствителност и 83% специфичност за риска от прогресия към захарен диабет.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s): IMTmean

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,723	,063	,006	,600	,846

The test result variable(s): IMTmean has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Фигура 25. Предиктивна стойност на IMT за развитие на захарен диабет

За да оценим ефектите на кръвната захар на 0 и 120 минута от ОГТТ и CIMT върху риска от прогресия към захарен диабет използвахме бинарна логистична регресия. Така създаденият модел обяснява 39,1% (Nagelkerke R²) от вариациите и правилно класифицира 87% от случаите (96% негативна предиктивна стойност и 40% позитивна предиктивна стойност), като стойност на CIMT \geq 0,7 mm е свързана с 5 пъти по-висок риск от прогресия. Добавянето на MCP-1 и TXNIP към модела повиши предиктивната му стойност на 57,4%

(Nagelkerke R²), като този модел класифицира правилно 90% от случаите и то за сметка на позитивната предиктивна стойност (96% негативна предиктивна стойност и 60% позитивна предиктивна стойност).

В хода на проследяването едва 3 от пациентите имаха сърдечно-съдов инцидент – 2 – исхемичен мозъчен инсулт и 1 – остър миокарден инфаркт, поради което по този показател не беше възможна по-нататъшна статистическа обработка.

ОБСЪЖДАНЕ

Предиабетът представлява безспорен рисков фактор за развитие на захарен диабет тип 2. Пациентите, които имат повишена плазмена глюкоза, но все още не са застрашени от специфичните за диабет хронични усложнения не се считат за диабетици, а влизат в групата на нарушен глюкозен толеранс или нарушена гликемия на гладно.

Редица проучвания демонстрират данни, че съдовите заболявания, свързани със ЗД2, започват развитието си още през предиабетната фаза, тъй като микроваскуларните увреждания в много случаи са налице при поставянето на диагнозата диабет. Има данни за това, че при индивиди с предиабет може да се наблюдава повишен риск за развитие на ССЗ дълго преди те да са диагностицирани със захарен диабет, макар че информацията по отношение на силата на тази зависимост е неубедителна.

Няколко са патогенетичните механизми за развитие на макросъдовите усложнения при предиабет. Сред тях са инсулиновата резистентност, ендотелната дисфункция, проинфламаторното състояние, оксидативният стрес, атерогенната дислипидемия, протромбогенното състояние, самата хипергликемия – неензимно гликиране, полиолов път и др. Инсулиновата резистентност е типична черта на предиабетното състояние (особено НГТ) и оформя т.нар. синдром на инсулинова резистентност, който е ССЗ рисков фактор. Инсулиновата резистентност (ИР) е определяна като сърдечно-съдов рисков фактор в литературата и няколко различни клинични проучвания показват, че фармакологичното подобряване на инсулиновата чувствителност може да намали честотата на сърдечно-съдови събития [PROACTIVEstudy 2005; TheBARI 2DStudyGroup 2009].

Инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията стоят в основата на метаболитния синдром и могат да предшестват с години появата на диабет тип 2. Според различни автори ИР е налице при 60-70% от случаите на НГГ/НГТ и 85-88% от случаите със ЗД2. ИР се разглежда като самостоятелен рисков фактор за ендотелна дисфункция с последователно активиране на атерогенните механизми. Лицата с диабет тип 2 и ИР са с по-голям процент атерогенни рискови

фактори, отколкото инсулин-сензитивните болни с диабет тип 2, което само отчасти може да се обясни с наличието на затлъстяване.

Независимо, че **затлъстяването** е добре известен сърдечно-съдов рисков фактор, класическият индикатор, който се използва и за класифициране на затлъстяването – индекс на телесна маса (ИТМ) не винаги отразява адекватно степента на риска от усложнения за конкретния пациент [Wharton S . 2020]. ИТМ е лесен за изчисление, има висока възпроизводимост и ниска цена, но има редица недостатъци. Въпреки че е удобен за популационен скрининг за затлъстяване, ИТМ не взема предвид количеството и разпределението на мастната тъкан и половите и етническите различия в телесния състав [Okorodudu D. 2010; Thomas D. 2013; Nevill A. 2006]. Основният фактор, който води до недобра корелация между кардио-метаболитния риск и ИТМ, е невъзможността му да отрази правилно големите вариации в общото количество мастна тъкан и най-вече на висцералната мастна маса между отделните индивиди [Neeland I. 2018].

Доказано е че, по-нисък процент мастна тъкан се установява при мъжете в сравнение с жените и при азиатците в сравнение с кавказката раса за един и същ ИТМ. Все пак има множество данни, че съществува корелация между повишения ИТМ и риска от захарен диабет, гестационен диабет и атеросклеротична съдова болест [Jackson C. 2014]. Въпреки сходната смъртност, в сравнение с нормалния индекс на телесна маса пациентите с наднормено тегло имат по-голям риск от развитие на ССЗ на по-ранна възраст [Khan S. 2018]. Повишен риск от коронарна болест на сърцето се наблюдава обаче и при ИТМ <30 кг/м², а при пациенти със саркопения ИТМ не е надежден предиктор за риск от метаболитни и съдови нарушения, особено при възрастни пациенти [Gonzalez-Campoy JM. 2019]. Рискът, наличието и тежестта на свързаните със затлъстяването усложнения варират значително при пациенти с един и същ ИТМ и независимо, че честотата на тези усложнения се повишава с повишаването на телесното тегло, често е налице слаба корелация между ИТМ и развитието на усложнения.

Има все повече данни, че **висцералната мастна тъкан** е основният фактор, който свързва затлъстяването със съответните здравни рискове. Висцералният адипозитет обикновено е следствие от невъзможността на подкожната мастна тъкан адекватно да отговори на позитивния калориен баланс чрез хиперплазия

на адипоцитите при предразположени индивиди, което директно и индиректно може да доведе до сърдечно-съдови и метаболитни усложнения [Neeland I. 2019]. Висцералното затлъстяване се характеризира с повишено отлагане на висцерална и ектопична мастна тъкан, дисфункция на адипоцитите, дисрегулация на възпалителните маркери и адипокините и инсулинова резистентност. Множество са факторите, които повлияват отлагането на мастна тъкан в различните депа, като те включват възраст, пол, раса или етническа принадлежност, генетични фактори, потенциала за експанзия на мастната тъкан (хиперплазия/хипертрофия) и др. [Tchernof A. 2013; Neeland I. 2018]. Механизмите, по които излишната висцерална мастна тъкан води до неблагоприятни метаболитни ефекти, все още подлежат на изясняване, като възможните механизми не са взаимно изключващи се. Известно е, че висцералната и подкожната мастна тъкан имат различни метаболитни характеристики, като висцералната мастна тъкан е свързана със стимулация на нискостепенното хронично възпаление, а от друга страна е надежден индикатор за ектопично отлагане на мастна тъкан изобщо [Bays H. 2011]. Мащабни кардио-метаболитни проучвания, използващи КТ или МРТ за оценка на мастната тъкан, показват, че абдоминалните отлагания на мастна тъкан са хетерогенни и в различна степен свързани с атеросклеротичния и кардио-метаболитния риск [Neeland I. 2013]. Тъй като по-голямата част от висцералната мастна тъкан се дренира от порталната вена, повишената липолиза на големите, хипертрофирала адипоцити, характерни за нея, излага черния дроб на високи концентрации свободни мастни киселини и глицерол, което води до промени в чернодробния метаболизъм, като например намалена хепатална екстракция на инсулин, което влошава хиперинсулинемията, повишена продукция на триглицериди и засилена глюконеогенеза, което обяснява връзката между висцералното затлъстяване, въглехидратните нарушения и сърдечно-съдовия риск [Neeland I. 2017]. Разрастващата се висцерална мастна тъкан е обект на повишено възпаление в резултат на инфилтрация на макрофаги. Това води до повишена продукция на възпалителни цитокини (TNF α , IL6 и др.) и намалени нива на протективния адипонектин, който притежава антиатерогенни, антидиабетни и противовъзпалителни свойства [Ouchi N. 2011]. В условия на повишени нива на триглицеридите, невъзможността за експанзия на подкожната мастна тъкан чрез хиперплазия, което нарушава протективните ѝ свойства спрямо позитивния енергиен баланс, води до отлагане

на липиди в тъкани, които не са класически мастни депа – черен дроб, сърце (перикардиално, епикардиално и имтрамиокардно), скелетни мускули и периваскуларно. В този смисъл ексцесивният висцерален адипозитет се смята за изява на дисфункция на подкожната мастна тъкан [Smith U. 2016].

Данните от различни епидемиологични проучвания показват, че висцералната мастна тъкан представлява независим предиктор за заболяемост и смъртност, докато абдоминалното натрупване на подкожна мастна тъкан, е много по-слаб индикатор на сърдечно-съдовия риск [Hiuge-Shimizu A. 2012]. Установено е също така, че ектопичното отлагане на мастна тъкан, вкл. в черния дроб и епикардиално, може да допринесе за атеросклеротичния и кардио-метаболическия риск [Després J. 2012].

По тези причини **централното затлъстяване** е по-добър предиктор за инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск отколкото затлъстяването *per se* [Després J. 2007]. Това се потвърждава и в нашето проучване, където показателите за инсулинова резистентност (ИРИ 0 мин, HOMA индекс и индекс на Stumvoll) корелират значимо с индекса на телесната маса и показателите за висцерален адипозитет (обиколка на талията, WHR, WHtR). Тъй като оценката на висцералната мастна тъкан с КТ или МРТ в широката практика е неприложима, са въведени прости антропометрични индекси като обиколка на талията, отношение талия/ханш (WHR) и отношение талия/ръст (WHtR), които да бъдат използвани като сурогати за оценка на висцералното затлъстяване и идентифициране на метаболическия риск.

Обиколката на талията е лесен за измерване антропометричен параметър, който корелира с висцералния адипозитет по-добре, отколкото индекса на телесна маса. Тя е независимо свързана с повишения сърдечно-съдов риск [Grundy S. 2013], като комбинацията от ИТМ и WHR идентифицира високо-рисковите пациенти по-добре, отколкото двата показателя поотделно, особено при такива с по-нисък ИТМ [Ross R. 2020; Neeland I. 2019]. При пациенти с много висок ИТМ (>35 кг/м²), обаче, нейната предиктивна стойност значително намалява. Освен това тези класически антропометрични индекси, подобно на ИТМ, имат някои недостатъци, свързани най-вече с невъзможността адекватно да отразят придружаващите метаболически нарушения и съответно могат неправилно да оценят индивидуалния сърдечно-съдов риск. Все пак в едно голямо международно проучване, използващо КТ (INSPIRE ME IAA), обиколката на

талията в рамките на всеки интервал от ИТМ, се оказва предиктивна за количеството висцерална мастна тъкан [Nazare J. 2015].

Като се има предвид честото съчетание между повишеното количество висцерална мастна тъкан и чернодробната стеатоза, повишената обиколка на талията в комбинация с повишени нива на триглицеридите има висока предиктивна стойност (около 80%) за наличие на повишено количество висцерална мастна тъкан [Lemieux I. 2000]. Тези наблюдения се потвърждават и в други проучвания, фокусирани върху т.нар. „хиперлипидемична талия“ като прост метод за оценка на ексцесивната висцерална и ектопична мастна тъкан, а чрез това и на повишени сърдечно-съдов риск [Lemieux I. 2007]. Това дава възможност за разработване на нови, комбинирани индекси за висцерален адипозитет, включващи освен антропометрични измервания (ръст, тегло, обиколка на талията, ИТМ) и някои липидни показатели (общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди), които по-добре да отразят индивидуалния кардио-метаболически риск.

VAI е добре познат маркер за дисфункция на мастната тъкан [Amato M. 2014], който корелира с показателите за инсулинова резистентност и е независимо свързан с риска от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти [Amato M. 2010]. Той е добре проучен като скринингов инструмент за метаболически синдром [Amato M. 2011; Guo S. 2016], докато данните за ролята му за оценка на риска от въглехидратни нарушения са ограничени [Al-Daghri N. 2013]. В нашето проучване VAI също така показва и най-добра корелация със скоростите за сърдечно-съдов риск (Framingham и SCORE). Това от практическа гледна точка го прави полезен и удобен показател за оценка на риска от въглехидратни нарушения и сърдечно-съдови усложнения. LAP също се използва основно за оценка на риска от метаболически синдром [Chiang J. 2012; Ray L. 2018], но за разлика от VAI не корелира с Framingham и SCORE.

В други подобни проучвания VAI се оказва най-добрият предиктор на неблагоприятен кардио-метаболически профил при пациенти както с наднормено, така и с нормално телесно тегло [Ferreira F. 2019]. Докато почти всички индикатори за висцерален адипозитет (обиколка на талията, WHtR, VAI и ИТМ) корелират позитивно с количеството висцерална мастна тъкан, то само VAI, обиколката на талията и WHtR показват силна връзка с въглехидратните и липидните нарушения при пациенти със затлъстяване [Jabłonowska-Lietz B. 2017].

Оказва се също така, че VAI е по-добър предиктор за субклинична атеросклероза, както и за тежестта на коронарната атеросклероза от класическите индекси, вкл. и НОМА-индекса [Randrianarisoa E. 2019; Biswas E. 2019].

От друга страна LAP се оказва независим предиктор за риска от възникване на захарен диабет тип 2 [Kavaric N. 2018] и показва ясна връзка с наличието на метаболитен синдром [Cheng Y. 2017] и ХБЗ [Dai D. 2016].

Предимствата на тези два комбинирани индекса са висцерален адипозитет са свързани с факта, че те не само отразяват повишеното количество висцерална мастна тъкан, но и дават реална оценка на свързаните с нея метаболитни нарушения. Независимо че са налице голям брой епидемиологични проучвания, които демонстрират, че VAI и LAP са надеждни маркери за кардио-метаболически риск [Amato M. 2010;2014; Kahn H. 2005; Dai D. 2016; Gao X. 2013; Chen G. 2016], то други показват обратното, особено при по-специфични популации като при деца и юноши [Hosseinpanah F. 2016; Al-Daghri N. 2014; Elisha B. 2013; Borrueel S. 2014; Mohammadreza B. 2012] .

От различните индекси за затлъстяване, в нашето проучване най-висока предиктивна стойност за наличие на въглехидратни нарушения имаха VAI и LAP, а за повишен сърдечно-съдов риск – VAI и отношението талия/ханш, което **прави VAI най-подходящия маркер за оценка на кардио-метаболическия риск при изследваната от нас популация при пациенти със затлъстяване**. Смята се, че нормалните стойности на VAI <1 показват много нисък риск, докато праговата стойност >2 е свързана с повишен риск от въглехидратни нарушения, метаболитен синдром и сърдечно-съдови заболявания, включително и при изследваните от нас пациенти. **От практическа гледна точка, въвеждането на този индекс в рутинната клинична практика, вкл. и доболничната помощ, може да подпомогне селектирането на рисковите индивиди, които следва да бъдат насочени за по-задълбочена оценка на въглехидратната обмяна и сърдечно-съдовия риск.**

Подобно на захарния диабет, **честотата на предиабета** до голяма степен зависи от изследваната популация и използваните критерии за диагноза. Това важи и за разпределението на подформите на предиабета – НГГ, НГТ или комбиниран въглехидратен интолеранс (НГГ+НГТ). Докато честотата на изолираната НГГ при изследваните от нас пациенти с предиабет е сходна с тази, установена в

големи мета-анализи при използване критериите на WHO [Yip W. 2017], то тази на комбинирания въглехидратен интолеранс е по-висока, като това вероятно е свързано с факта, че включените в нашето проучване пациенти са с по-високо телесно тегло. Комбинираният въглехидратен интолеранс е свързан с по-изразени нарушения във въглехидратната обмяна и се наблюдава при индивиди с по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания [Unwin N. 2002]. Докато някои проучвания показват по-високо телесно тегло и обиколка на талията при пациентите с НГГ+НГТ в сравнение с изолираните нарушения [Ghachem A. 2019], вкл. и в проспективни проучвания [Zhang F. 2018], то други не потвърждават тези резултати [Oh MR. 2020]. Пациентите с комбиниран глюкозен интолеранс в нашето проучване се различаваха от тези с изолирана НГГ и изолиран НГТ само по възраст, но не и по антропометричните си показатели, вкл. и VAI и LAP, независимо че проучвания, използващи МРТ за оценка на висцералната и чернодробната мастна тъкан недвусмислено показват, че количеството висцерална мастна тъкан леко, но значимо се увеличава от НГГ, през НГТ и е най-високо при индивиди с комбиниран въглехидратен интолеранс, което с още по-голяма сила важи за интрахепаталната мастна тъкан [Kantartzis K. 2010].

Независимо че не се приема за диагностичен критерий за въглехидратни нарушения, **повишената кръвна захар (>8.5 ммол/л) на 60 мин от ОГТТ** е свързана с по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2 в сравнение с по-ниските стойности при пациенти с нормален глюкозен толеранс [Abdul-Ghani M. 2008; 2009; 2010], като в някои случаи този критерий дори може да превъзхожда кръвната захар на 120 мин. Ролята му като независим предиктор за захарен диабет тип 2 е потвърдена в редица проучвания [Paddock E. 2017; Oh T. 2017]. Повишението на кр. захар >8.5 ммол/л на 1 час от ОГТТ при индивиди с нормогликемия и предиабет е свързано също така с нискостепенно хронично възпаление, повишени нива на липидите и инсулинова резистентност и по тази причина се смята, че може да служи като нов маркер за повишен сърдечно-съдов риск [Bardini G. 2010]. Този факт се потвърждава и от установения повишен риск от метаболитен синдром и каротидна атеросклероза при такива пациенти [Kuang L. 2015]. Освен това наличието на повишена кр. захар на 60 мин. от ОГТТ се асоциира с по-висока честота на полиневропатия [Sahin M. 2008] и по-висок риск от

хронично бъбречно заболяване [Succurro E. 2010] дори при липса на изявиени въглехидратни нарушения. От изследваните в нашето проучване маркери за микро- и макроваскуларен риск установихме значително повишена честота на автономна невропатия и повишена дебелина на интима медиа на общата каротидна артерия при кр. захар на 60 мин от ОГТТ >8,5 ммол/л, дори и при тези от тях без въглехидратни нарушения. Всички тези данни предполагат, че стойността на кр. захар на 60 мин. от ОГТТ представлява независим рисков фактор не само за риск от прогресия към захарен диабет тип 2, но и за повишена вероятност от наличие на ранни хронични диабетни усложнения, което го прави не по-малко значим от НГГ и НГТ. Независимо от това в клиничната практика рядко се обръща необходимото внимание на този показател, а в много случаи измерванията при ОГТТ се правят само на 0 и 120 мин. Ние считаме, подобно на други автори [Grzyb K. 2018], че **изследването на кр. захар на 60 мин. от ОГТТ следва да бъде рутинно включено и интерпретирано в оценката на въглехидратната обмяна с цел по-добра стратификация на риска както по отношение на въглехидратните нарушения, така и по отношение на сърдечно-съдовите заболявания и диабетните усложнения.**

Известно е, че НГГ и НГТ се различават до голяма степен по отношение на патогенетичните си характеристики - пациентите с НГГ се характеризират предимно с чернодробна инсулинова резистентност на фона на нормална мускулна инсулинова чувствителност за разлика от тези с НГТ, които имат предимно мускулна инсулинова и лека чернодробна резистентност. Механизмът на повишаване на кр. захар на 60 мин от ОГТТ все още е обект на някои противоречия. Според някои автори, това повишение е свързано с повишена абсорбция на глюкоза в тънките черва в резултат на повишена експресия на SGLT1 [Fiorentino T. 2017]. Други, по-нови данни обаче демонстрират, че повишените глюкозни концентрации на 60 мин от ОГТТ, дори при хора с нормален глюкозен толеранс, се дължат по-скоро на намалена β -клетъчна функция, а не на повишена реабсорбция на глюкозата в храната [Adams J. 2018]. Това се потвърждава и в други проучвания, които също демонстрират промени в β -клетъчната функция и инсулиновата чувствителност при пациенти с повишени нива на кръвната захар на 60 мин [Priya M. 2016].

Що се отнася до възрастовия и антропометричен профил на пациентите с повишени нива на кръвната захар на 60 мин. от ОГТТ, в някои проучвания не се

наблюдават разлики по отношение на възрастта или телесното тегло при пациенти с кръвна захар ≤ 8.5 ммол/л и > 8.5 ммол/л [Adams J. 2018]. Ние също не установихме разлики в теглото и ИТМ, но **пациентите с кр. захар > 8.5 ммол/л имаха значимо по-високи индекси на висцерален адипозитет, което отново свързва глюкозната дисрегулация не толкова с общото тегло, колкото с количеството висцерална мастна тъкан.**

Инсулиновата резистентност и свързаната с нея хиперинсулинемия са свързани с множество състояния като артериална хипертония, затлъстяване, метаболитен синдром, атеросклероза, микроваскуларни усложнения, невродегенеративни заболявания и някои видове рак [Crofts C. 2014]. Отдавна е известно, че късният пик на инсулина в хода на ОГТТ (на 120 мин. или по-късно), е свързан с по-висок риск от развитие на захарен диабет тип 2 в сравнение с такива, при които пикът е на 30 мин или на 60 мин [Hayashi T. 2013; Sun Y. 2016]. При пациенти с предиабет (НГТ) също се наблюдава закъсняващ пик на инсулина и повишение в инсулиновите нива между 60 и 120 мин. от ОГТТ [Abdul-Ghani M. 2006; Hanefeld M. 2003]. Тъй като това се наблюдава както при пациенти с предиабет, така и при такива с нормален глюкозен толеранс, като и в двата случая е свързано с повишен риск от захарен диабет, кривата на инсулина в хода на ОГТТ има допълнителна предиктивна стойност. Късният инсулинов пик при бременни също така се свързва с по-висок риск от гестационен диабет [Zhang NJ. 2020]. Тези данни се потвърждават и при изследваните от нас пациенти със затлъстяване, при които пикът на инсулина на 120 мин. се свързва с по-висока честота на въглехидратни нарушения. Тези пациенти са също така с по-изразен висцерален обезитет, оценен чрез различни индекси. От друга страна обаче, за разлика от повишената кръвна захар на 60 мин. от ОГТТ, не установихме връзка между късния инсулинов пик и индексите за микро- и макроваскуларни усложнения.

Оценката на сърдечно-съдовите рискови фактори при изследваните от нас пациенти очаквано показва най-висока честота при пациентите със захарен диабет. Прави впечатление, че не зависимо че по-голямата част от пациентите с артериална хипертония вече получават лечение към момента на включване в проучването, средните стойности на систолното и диастолното АН са над препоръчаните от Европейското дружество по кардиология [The Task Force for the

management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) 2018; The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) 2020] и най-използваните медикаменти са бета-блокери и диуретици, което отново е в разрез с тези препоръки за лица без сърдечно-съдово заболяване, каквито са включените в проучването пациенти. Освен това за разлика от артериалната хипертония, за дислипидемия получават лечение много малък процент от пациентите.

Счита се, че атеросклерозата има сходна прогресия в коронарните, церебралните и каротидните артерии. През 1986 г. за пръв път се докладва **ултразвуково измерване на дебелината на интима медиа в каротидните артерии (СІМТ)** [Pignoli P. 1986]. Впоследствие тази методика се развива, като се докладва ясна връзка с атеросклеротичните промени в коронарните, церебралните и каротидните съдове [Salonen J. 1991] и се превръща в лесно достъпен сурогатен маркер за оценка на по-трудно достъпни съдове. Освен за дебелината на интима медиа, ултразвуковото изследване дава информация за наличието и вида на плаки, калцификати и диаметъра на съда. Това дава възможност за ранна идентификация на пресимптоматичните лезии и атеросклеротичния товар, чрез което се подобрява стратификацията на сърдечно-съдовия риск.

При пациенти с метаболитен синдром се установява по-голяма СІМТ, докато по-ниските и стойности се свързват с по-бавна прогресия на атеросклерозата [Koskinen J. 2010; Mattsson N. 2010; Juonala M. 2008]. Според препоръките на Американското дружество по ехокардиография [Stein J. 2008] пациентите с интермедиерен сърдечно-съдов риск (Framingham Risk Score (FRS) 6%-20% без установена коронарна болест на сърцето, периферна артериална болест, мозъчно-съдова болест или захарен диабет) са потенциални кандидати за измерване на СІМТ. Счита се, че повишението на СІМТ ≥ 75 тия перцентил за съответната възраст, пол и етническа принадлежност е индикатор за повишен сърдечно-съдов риск. Обичайно стойностите на СІМТ се повишават с възрастта и са по-високи при мъже в сравнение с жени, като е установена много силна корелация между повишаването на СІМТ и риска от сърдечно-съдови заболявания, особено във възрастта между 40 и 74 години.

Ултразвуковото изследване на CIMT има някои предимства пред ангиографията при оценката на атеросклеротичните съдови промени и напредването на атеросклерозата [Chambless L. 1997; Cobble M. 2010]: тя може да се изследва многократно, неинвазивно, без лъчево натоварване и с добра възпроизводимост, позволява оценка на съдовата стена, а не само на лумена, както и на ранните атеросклеротични промени, вкл. и при безсимптомни пациенти, като могат да бъдат използвани всички видове ултразвукови апарати или да се наградят с автоматизиран софтуер за детекция и измерване на границите.

В литературата съществуват доста спорове по въпроса коя е оптималната прагова стойност на CIMT за оценка на сърдечно-съдовия риск. Класическата стойност от > 1 мм има най-висока специфичност, но сравнително малка чувствителност. Други прагови стойности, които могат да се срещнат в литературата са >0.8 мм, > 0.90 мм и др. Едно сравнително скорошно проучване посочва, че при здрави индивиди, след изключване на различни сърдечно-съдови рискови фактори, оптималните пол-специфични прагови стойности са >0.7 мм за жени и > 0.8 мм за мъже [Randrianarisoa E. 2015].

Някои проучвания установяват по-голяма дебелина на интима медиа на общата каротидна артерия при пациенти с предиабет в сравнение със здрави контроли [Bulut A. 2019; Altin C. 2016], докато други не установяват връзка между НГГ/НГТ и дебелината на интима медиа [Kowall 2012], като по-силна асоциация е наблюдавана със захарния диабет [Faeh 2007] и то предимно по отношение на феморалната и не толкова на каротидната артерия. Нашите данни също не демонстрираха значима разлика между пациентите със затлъстяване без въглехидратни нарушения и тези с предиабет. Недостатък на нашето проучване е липсата на контролна група без затлъстяване, което до някъде обяснява сходната CIMT с контролите със затлъстяване, но от друга страна за разлика от повечето подобни проучвания ние не включвахме пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания. Подобно на други проучвания [Parildar 2013; Ghosh 2012] установихме значима връзка между CIMT, възрастта на пациентите и артериалното налягане, но не и с липидния профил и обиколката на талията.

В големи лонгитудинални проучвания и метаанализи при пациенти със захарен диабет тип 2 CIMT се оказва предиктор за големи сърдечно-съдови събития

[Yoshida M. 2012; Katakami N. 2018; den Ruijter H. 2013; Lorenz M. 2015]. От друга страна някои срезови проучвания установяват връзка между каротидната атеросклероза и честотата на микроваскуларни усложнения при пациенти с диабет [de Kreutzenberg S. 2011; Kim E. 2011; Cardoso C. 2012; Carbonell M. 2018]. Студиите, които оценяват връзката между ултразвуковите каротидни параметри и развитието и прогресията на микроваскуларни усложнения обаче са малко и са лимитирани предимно до промените в бъбречната функция, като заключенията са противоречиви [Takenouchi A. 2016; Jenks S. 2017]. В популационни проучвания СИМТ е свързана с прогресията на албуминурията [Yu Z. 2011] и изявата на хронично бъбречно заболяване [Shimizu M. 2015]. В едно скорошно проспективно проучване се установява, че ИМТ има предиктивна стойност по отношение на риска от сърдечно-съдови инциденти и нежелани бъбречни събития (поява на микроалбуминурия или влошаване на бъбречната функция), но не и по отношение на останалите микроваскуларни усложнения при пациенти със захарен диабет тип 2 [Claudia R. 2019]. Демонстрирана е и връзката между диабетната ретинопатия и дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия при пациенти със ЗД2 [Rema M. 2004]. При пациенти със захарен диабет тип 2 също така се установява, че наличието на кардиална автономна невропатия значимо повишава вероятността за задебеляване на интима медиа на каротидните артерии и наличие на каротидни плаки [Jung CH. 2013]. Данните при пациенти с предиабет в тази насока са обаче ограничени. Нашите резултати показват ясна връзка между повишената ИМТ и наличието на диабетна невропатия и судомоторна дисфункция, като установихме и висока предиктивна стойност по отношение на тези усложнения. Липсата на установената от други студии връзка с бъбречна дисфункция се обяснява с факта, че ние не включвахме пациенти с умерено и тежко ХБЗ (eGFR < 60 ml/min). Независимо от множеството данни за връзката на между СИМТ, въглехидратните нарушения и риска от прогресията на сърдечно-съдовите заболявания, ние за пръв път демонстрираме предиктивната и роля за прогресия към захарен диабет при пациенти с обезитет.

Един от ранните признаци за прогресия на атеросклерозата е **ендотелната дисфункция**. Съдовият ендотел има съществена регулаторна роля като секретира множество субстанции с вазодилататорни и вазоконстрикторни

свойства, като по този начин модулира съдовия тонус, повлиява тромбоцитната адхезия и агрегация, участва в клетъчната пролиферация и развитието и прогресията на атеросклерозата. Ендотелната дисфункция включва редица функционални нарушения на съдовия ендотел, като нарушения на вазодилатацията и вазоконстрикцията, нарушена или ексцесивна ангиогенеза, намалена бариерна функция, активация на възпалението, всички от които са свързани със сърдечно-съдовите заболявания. Ендотелната дисфункция е свързана с наличието на традиционни сърдечно-съдови рискови фактори като артериална хипертония, хиперхолестеролемия, тютюнопушене, затлъстяване и др.

Връзката между захарния диабет тип 2 и ендотелната дисфункция е сложна, още повече че ендотелната дисфункция често е налице още преди изявата на захарния диабет [de Jongh R. 2004; Balletshofer B. 2000]. Счита се, че ендотелната дисфункция и хипергликемията при захарния диабет споделят общи патогенетични механизми, свързани с фактори като дислипидемия и възпаление [Yudkin J. 2005]. Механизмите, отговорни за нарушенията във вазодилатацията не са напълно изяснени.

Важен фактор, който играе роля в прогресията на ендотелната дисфункция е хипергликемията, като е установено, че острата хипергликемия уврежда ендотел-зависимата вазодилатация при здрави индивиди *in vivo* [Williams S. 1998], докато хроничната хипергликемия може да доведе до повишено образуване на свободни радикали [Hunt J. 1990], което води до инактивация на синтезирания от ендотела NO. Друг възможен механизъм е свързан с индуцираната от хипергликемията активация на протеинкиназа C, което води до производство на вазоконстрикторни медиатори, производство на свободни радикали и намалена синтеза и активност на NO [Tesfamariam B. 1991; Ohara Y. 1995]. Формирането на крайни продукти на неензимното гликиране в резултат на хипергликемията също води до инактивация на NO и ендотелна дисфункция [Bucala R. 1991]. Допълнително, пациентите със захарен диабет тип 2 много често имат и допълнителни сърдечно-съдови рискови фактори, като артериална хипертония и дислипидемия, които също допринасят за напредването на ендотелната дисфункция.

Освен с хипергликемията, ендотелната дисфункция показва и тясна връзка с наличието на инсулинова резистентност, като се установява позитивна

корелация между продукцията на азотен окис в съдовия ендотел и инсулиновата чувствителност при здрави индивиди. Счита се също така, че инсулин-медиираният глюкозен uptake в мускулите и инсулин-стимулираната продукция на NO споделят общ дефект в активността на фосфатидилинозитол 3-киназата (PI3-K) [Hsueh W. 1997]. При пациенти със захарен диабет и инсулинова резистентност са установени редица нарушения в ендотелната функция като регулацията на съдовия тонус [Van den Heuvel M. 2012; Roos M. 2008; Eringa E. 2007] и органната перфузия [Meijer R. 2012; Kostromina E. 2010], инхибиране на възпалението [Yudkin J. 1999], превенция на коагулацията [Natali A. 2006], ангиогенезата [Prakash R. 2012] и др. Нарушения в ендотелната функция се наблюдават и при нормогликемични роднини от първа степен на пациенти със захарен диабет тип 2 [Balletshofer B. 1998], което означава че тя започва развитието си на много ранен етап от прогресията на нарушенията във въглехидратната обмяна. От друга страна, дислипидемията, която също се наблюдава в условията на инсулинова резистентност, е добре известен фактор за ендотелна дисфункция [Creager M. 1990; Plotnick G. 1997].

Ендотелната функция може да бъде клинично оценена чрез изследване на ендотел-зависимата (поток-медирана) вазодилатация или артериалната пулсова вълна на пръстите на ръцете. За целта са разработени редица тестове, използващи фармакологични или механични стимули, като запазенният вазодиалататорен отговор свидетелства за съхранена функция на ендотела. Обичайно поток-медираната вазодилатация се оценява неинвазивно с помощта на ултразвук в областта на брахиалната артерия. Този метод обаче има редица недостатъци – зависи изключително много от извършващия изследването и тъй като се изследва само на едната ръка, не могат да бъдат изключени предизвикани от самото изследване промени в системната хемодинамика поради промени в тонуса на автономната нервна система [Vogel R. 2000]. За да бъдат избегнати тези недостатъци е разработен EndoPAT, който позволява оценка на съдовата реактивност без недостатъците на конвенционалното ултразвуково измерване. EndoPAT отчита плетизмографските промени в налягането на върха на пръстите на ръката, предизвикани от пулсовата вълна, което се означава като периферен артериален тонус (PAT). Ендотел-медиираните промени в съдовия тонус в резултат на оклузия на брахиалната артерия отразяват последващия

хиперемичен отговор, който индикатор за артериалната ендотелна функция [Kuvin J. 2003]. Измерванията, които се правят на контралатералната ръка, се използват за контрола на съпътстващите не-ендотел зависими промени в съдовия тонус. Освен това EndoPAT дава възможност и за оценка на артериалната ригидност чрез т.нар augmentation index (AI). Методът е неинвазивен, лесен за приложение и анализ, не зависи от оператора и от промените в системното съдово русло. Установена е позитивна корелация между резултатите от EndoPAT и тези на поток-медираната вазодилатация [Kuvin J. 2003]. В проучването Framingham се установява значима негативна корелация между индекс за реактивна хиперемия (RHI), оценена чрез EndoPAT и множество сърдечно-съдови рискови фактори (мъжки пол, индекс на телесна маса, общ/ HDL холестерол, захарен диабет, тютюнопушене и липидопонижаваща терапия) [Hamburg N. 2008]. RHI е значимо намален при пациенти с коронарна болест на сърцето, артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, нарушен глюкозен толеранс [Kuvin J. 2003; Haller M. 2007; Mahmud F. 2006].

При пациенти с предиабет (НГТ) се установяват нарушения в ендотел-зависимата (реактивна хиперемия след отпускане на маншета), но не и в ендотел-независимата (след сублингвално приложение на нитроглицерин) вазодилатация на брахиалната артерия [Liu Y. 2014]. Това се потвърждава и от други автори, които също установяват нарушения в поток-медираната вазодилатация при пациенти с НГТ и НГТ [Su Y. 2008]. Оценката на артериалната ригидност също се смята за полезен сурогатен маркер за прогресията на атеросклерозата [Ciccone M. 2013]. При пациенти с HbA1C 5.7%-6.4% и НГТ се установява увеличена скорост на пулсовата вълна в сравнение с индивиди с нормогликемия [Ciccone M. 2013; Shen L. 2013]. Тези резултати предполагат, че ранните съдови промени са налице преди изявата на захарния диабет.

Малкото проучвания, които проследяват ендотелната функция, оценена чрез EndoPat при предиабетици, установяват нарушения при пациенти със затлъстяване и предиабет в сравнение с индивиди с нормално или наднормено тегло, нормогликемия и запазена инсулинова чувствителност [Gupta 2012]. В рамките на скорошно проспективно проучване се установява, че 1 SD повишение в изходния RHI е негативно свързано с честотата на новопоявил се захарен

диабет при индивиди с нормогликемия (OR 0.69 (95%CI 0.48 to 0.97) [Huemer M. 2020].

В нашето проучване се установиха сходни стойности на LnRHI при пациентите със и без въглехидратни нарушения на фона на много висока честота на ендотелна дисфункция в трите групи. Установихме също така, че най-висока предиктивна стойност за наличието на ендотелна дисфункция имаше кръвната захар на 60 мин от ОГТТ. **Това допълнително подкрепя ролята на кръвната захар на 60 мин от ОГТТ като независим сърдечно-съдов рисков фактор, независимо от наличието на други въглехидратни нарушения.** В едно скорошно проучване също се установява връзка между пика на глюкозата в хода на ОГТТ (The incremental glucose peak (IGP)), изчислен като разликата между максималната кръвна захар и кръвната захар на гладно, и други свързани атеросклерозата съдови параметри като скоростта на пулсовата вълна (carotid-femoral pulse wave velocity [cf-PWV]) [Foreman Y. 2019].

Подобно на други проучвания, ние не установихме значима разлика в индекса глезен/мишница между пациентите с предиабет и нормален глюкозен толеранс [Faghihimani 2014]. Ниската честота на абнормни резултати е в резултат на изключването на участници с изявени сърдечно-съдови заболявания и на факта, че периферната артериална болест обичайно е по-късно усложнение на захарния диабет, като показва ясна връзка с давността на диабета. При пациенти без изявен захарен диабет е трудно да се отграничат промените в ABI свързани с хипергликемията от тези, дължащи се на класическите сърдечно-съдови рискови фактори като артериална хипертония, дислипидемия и тютюнопушене.

Периферната невропатия и по-специално **дисталната периферна невропатия** е едно от най-честите хронични усложнения на захарния диабет. Независимо, че тя се наблюдава както при тип 1, така и при тип 2 захарен диабет, се счита че патофизиологията в двата случая е различна и по тази причина отговаря различно на промените в гликемичния контрол [Callaghan B. 2012]. Докато агресивният контрол на гликемията значително намалява риска от диабетна невропатия при пациенти със захарен диабет тип 1, този подход има умерена ефективност при такива със захарен диабет тип 2 [Callaghan B. 2012]. Въпреки че

обикновено се смята, че невропатията е усложнение, възникващо след определена давност на захарния диабет, има все повече данни, че микроваскуларните усложнения, вкл. и невропатията са налице много по-рано, нерядко още с поставянето на диагнозата захарен диабет [Rota E. 2005; 2007].

Голяма част от пациентите с предиабет или без въглехидратни нарушения, но с метаболитен синдром имат т.нар криптогенна сензорна периферна невропатия [Stino A. 2017]. В множество срезови и проспективни проучвания в различни популации се установява ясна връзка между метаболитния синдром и изявата на невропатия. Отделните компоненти на метаболитния синдром, и по-специално затлъстяването, предиабета и дислипидемията също се свързват с повишен риск от периферна невропатия. Метаболитният синдром също така повишава риска от невропатия при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 [Smith A. 2013]. Интересно е да се отбележи, че докато гликираният хемоглобин корелира със скоростта на проводимост в моторните неврони, то затлъстяването и повишените триглицериди са свързани по-скоро с интраепидермалната плътност на нервните влакна (Intraepidermal Nerve Fiber Density – IENFD) [Smith A. 2013], което предполага, че хипергликемията засяга предимно големите нервни влакна, докато затлъстяването и дислипидемията оказват влияние предимно на малките немиелинизирани аксони [Kazamel M. 2020]. Това се потвърждава в едно скорошно проучване, в което се установява, че затлъстяването, повишените нива на триглицеридите и ниският HDL, но не и предиабетът са свързани с намалена IENFD [Thaisetthawatkul P. 2020].

Повечето данни сочат, че пациентите с предиабет имат повишен риск за периферна невропатия [Ziegler D. 2009; Lee C. 2015; Dyck P. 2012], а пациентите с криптогенна периферна невропатия имат повишен риск от предиабет метаболитен и синдром [Sumner C. 2003; Visser N. 2013]. Честотата на т. нар. невропатия на тънките влакна (small-fibre neuropathy) при пациенти с предиабет достига до 40% [Asghar O. 2014]. Трябва да се има предвид обаче, че не всички проучвания установяват повишена честота на периферна нервна дисфункция при предиабет [Kassardjian C. 2015; Dyck P. 2012; Thaisetthawatkul P. 2020].

Обикновено пациентите с предиабет имат по-лека невропатия от тези с изявен захарен диабет [Sumner C. 2003], по-често се засягат тънките нервни влакна и съответно сензорните, а не моторните компоненти [Sumner C. 2003; Beijers H. 2009]. Независимо, че болковата симптоматика е много често срещана, нерядко

изявата на периферната невропатия при пациентите с предиабет протича безсимптомно [Ziegler D. 2009].

Патогенезата на диабетната невропатия е сложна [Yagihashi S. 2011]. Хроничната хипергликемия води до различни метаболитни нарушения като активация на полиоловия път и формиране на крайни продукти на неензимното гликиране, оксидативен стрес, секреция на проинфламаторни цитокини и активация на проетинкиназа С, като могат да се наблюдават и директни невротоксични ефекти [Yagihashi S. 2011; Dobretsov M. 2007]. Допълнително се наблюдават нарушения в кръвоснабдяването на невроните, водещи до хипоксия [Yagihashi S. 2011]. Генетичната predisпозиция също играе важна роля, като някои генетични полиморфизми повишават риска от невропатия. В резултат на тези метаболитни, възпалителни и микроваскуларни нарушения се променя и секрецията на невронални растежни фактори и в крайна сметка се наблюдава напредваща невронална увреда.

Еволюцията на диабетните усложнения, вкл. и невропатията, може да предхожда диагнозата на захарния диабет с няколко години. Счита се, че свързаната с метаболитния синдром невропатия и тази, наблюдаваща се в ранните фази на захарен диабет тип 2, споделят общи патогенетични механизми, като могат да бъдат определени като т. нар. „метаболитна невропатия“ [Callaghan B. 2013; Stino A. 2017]. Това се потвърждава и в животински модели, които демонстрират, че затлъстяването при нормогликемични животни води до микроваскуларни нарушения и периферна нервна дисфункция [Davidson E. 2010]. При хора също се установява връзка със затлъстяването и по-специално висцералния адипозитет [Ziegler D. 2008; 2009]. Затлъстяването води до повишени нива на TNF α и циркулиращите липиди (триглицериди и свободни мастни киселини), което допълнително влошава хипергликемията чрез стимулация на чернодробната глюконеогенеза и има независим негативен ефект върху функцията на нервите [Vincent A. 2009]. В условията на намалена инсулинова чувствителност в мускулите се наблюдава повишен ъптейк на глюкоза от адипоцитите, което води до повишено освобождаване на свободни мастни киселини и триглицериди [Callaghan B. 2013]. Окислените липопротеини, и по-специално LDL, могат да се свързват с toll-like рецептори и да иницират каскада, водеща до повишен оксидативен стрес. Експериментални проучвания

демонстрират, че хиперлипидемията може да има и директни невротоксични ефекти и играе важна роля в патогенезата на невропатията при захарен диабет [Vincent A. 2009]. Допълнителни фактори в тази насока са формирането на крайни продукти на неензимното гликиране и освобождаването на различни проинфламаторни медиатори [Stino A. 2017]. Обсъжда се и ролята на хроничната болка и депресията като общи фактори в развитието на метаболитния синдром и невропатията, като е установено че скоростите за болка и депресия корелират с компонентите на метаболитния синдром и хроничната идиопатична аксонална невропатия при пациенти с нарушен глюкозен толеранс [Rezania K. 2011].

Подобно на повечето други проучвания в тази насока ние установихме прогресивно повишаваща се честота на периферна невропатия от затлъстяване през предиабет до захарен диабет, като установената от нас честота е малко по-висока от докладваната от повечето автори, отново най-вероятно поради това, че включените от нас пациенти са само със затлъстяване и съответно имат по-висок среден ИТМ от тези в популационните проучвания. **Връзката между периферната невропатия и метаболитните нарушения се подкрепя от факта, че освен с гликемията прагът за вибрационна чувствителност показва ясна корелация както със серумния инсулин и НОМА индекса, така и с индексите за висцерален адипозитет, независимо от гликемичния статус на пациентите.** Не установихме обаче връзка с липидните маркери, което съответства на данните от други скорошни проучвания [van der Velde J. 2020; Callaghan B. 2020].

Множество проучвания докладват за връзка между диабетните микро- и макроваскуларни усложнения, предимно при пациенти със захарен диабет и най-вече по отношение на диабетната нефропатия и ретинопатия и ССЗ [Rajala U. 2000; Rema M. 2004; Mathiesen E. 1995]. Сравнително по-малко се знае за асоциацията между периферната невропатия и макроваскуларния риск, а за кардиалната автономна невропатия има единични съобщения за асоциация с повишена дебелина на интима медиа и каротидна атеросклероза [Jung CH. 2013; Sinha P. 2012]. Някои автори установяват по-голяма дебелина на интима медиа в общата каротидна артерия и по-висока скорост на пулсовата вълна при пациенти със захарен диабет тип 2 и периферна диабетна невропатия в сравнение с тези без невропатия [Avci A. 2014; Tanaka S. 2018], докато други докладват за разлики само в артериалната ригидност, оценена чрез CAVI, но не и в дебелината на CIMT [Kim

Е. 2011]. Нашите данни потвърждават връзката между каротидната атеросклероза, оценена чрез СІМТ, и наличието на невропатия и при пациенти без захарен диабет. Тази асоциация не е изненадваща, като се имат предвид сходните патогенетични характеристики, които споделят двете нарушения и тяхната връзка с метаболитния синдром и отделните му компоненти.

Кардиалната автономна невропатия (КАН) е сериозно, но често подценявано и недиагностицирано усложнение на захарния диабет, което е свързано с повишена смъртност [Vinik A. 2018; Boulton A. 2005; Zilliox L. 2017]. КАН е резултат от засягане на парасимпатиковите и симпатиковите нерви, инервиращи сърцето и кръвоносните съдове [Vinik A. 2018]. Вагусовият нерв е най-дългият автономен нерв в човешкото тяло, който медира около 75% от парасимпатиковата активност. Тъй като невропатията обичайно засяга първо по-дългите нервни влакна, началните изяви на автономната невропатия обичайно са свързани с парасимпатикова денервация и промени във вариабилността на сърдечната честота (heart rate variability - HRV) [Benichou T. 2018; Serhiyenko V. 2018]. С напредването на КАН се засяга и симпатикуса и ефектите му, свързани с поддържането на артериалното налягане, като най-тежката изява е ортостатичната хипотония.

Освен при пациенти със захарен диабет [Ziegler D. 2008] КАН може да се наблюдава и при такива със ССЗ или в общата популация [Beijers H. 2009]. Рисковите фактори за КАН включват предиабетно или диабетно състояние, дислипидемия, хипертония, повишен ИТМ и повишена обиколка на талията [Tesfaye S. 2010; Ziegler D. 2015; Ge X. 2014]. Нарушенията на кардиалната автономна инервация възникват рано в хода на диабетната метаболитна дисфункция и прогресивно се влошават с напредване на времето [Williams S. 2019]. Засягането на автономната функция с нарушения в симпатико-вагалния баланс могат да са налице едновременно или дори да предхождат микроваскуларните усложнения, вкл. диабетната невропатия [Serhiyenko V. 2018].

Високата честота на сърдечно-съдови заболявания дори при хора с нормален глюкозен толеранс често се свързва с наличие на метаболитен синдром и автономна дисфункция [Yadav R. 2017]. Налице е също така значима корелация между повишения ИТМ и особено отношението талия/ханш и повишения риск от КАН [Ziegler D. 2015; Yadav R. 2017]. Това предполага, че при пациенти със

затлъстяване и висцерален адипозитет повишеният сърдечно-съдов риск поне до някъде се медира от КАН [Yadav R. 2017].

Редица проучвания демонстрират връзката между автономната дисфункция и наличието на предиабет и метаболитен синдром, като установяват повишена честота на КАН в сравнение със здрави контроли [Ziegler D. 2015; Ge X. 2014; Holle R. 2005]. При пациенти с НГГ/НГТ се установява по-ниска вариабилност на сърдечната честота [Stein P. 2007; Putz Z. 2009; Gerritsen J. 2000; Perciaccante A. 2006] и нарушения в парасимпатикусовата активност [Wu J. 2007] и адренергичната инервация на сърцето в сравнение с нормогликемични контроли [Diakakis G. 2008]. Тези резултати обаче не се потвърждават в други проучвания, където кардиалната автономна невропатия не се асоциира с предиабет [Elming M. 2011; Wu J. 2007]. Нарушена вариабилност на сърдечната честота се наблюдава и при пациенти с наднормено тегло и затлъстяване [Wu J. 2008], както и с метаболитен синдром, независимо от гликемичния статус [Stein P. 2007]. От друга страна, наличието на два или повече компонента на метаболитен синдром при пациенти с НГГ се свързва с нарушения във вагусовата инервация (намалена вариабилност на сърдечната честота) в сравнение с такива само с един компонент на метаболитен синдром [Stein P. 2007].

Един съвсем скорошен мета-анализ посочва голяма вариация в установената честота на КАН при предиабет между различните проучвания (0-57%) [Eleftheriadou A. 2021], като разликите в честотата на КАН до голяма степен е свързана с използваните критерии за дефиниция. Пет от включените проучвания дефинират КАН като наличие на поне един абнормен тест за автономна функция [Laitinen T. 2011; Putz Z. 2013; Zimmerman M. 2018; Wu J. 2009; Callaghan B. 2020], докато шест от тях изискват наличието на поне два или повече абнормни теста [Ziegler D. 2015; Dimova R. 2017; 2020; Dinh W. 2011; Balbinot L. . 2012; Kamel J. 2014], а едно единствено използва спектрален анализ на вариабилността на сърдечната честота за дефиниране на КАН [Ziegler D. 2015]. Повечето проучвания докладват за честота на вероятна КАН между 20% и 40% [Laitinen T. 2011; Putz Z. 2013; Callaghan B. 2020], а най-голямото проучване в тази насока (n = 1332) установява честота на сигурна КАН 9 % при пациенти с предиабет и 4.5% при контроли с нормогликемия [Ziegler D. 2015]. В Българска популация (n=478) се установява 19.8% честота на КАН, установена с наличие на два абнормни теста, при пациенти с предиабет и 12.3% при контроли с нормогликемия [Dimova R. 2017]. При пациенти със захарен диабет честотата

очаквано е по-висока – сигурна КАН се наблюдава при 15.4% до 55.2% [Ziegler D. 2015; Dimova R. 2017; 2020; Dinh W. 2011; Balbinot L. 2012; Kamel J. 2014]. **Установената от нас честота на КАН е сходна или малко по-висока от докладваната в повечето проучвания, подобно на тази на периферната сензорна невропатия. Връзката със сърдечно-съдовия риск се подкрепя от значителното влошаване на параметрите на вариабилността на сърдечната честота с повишаване на сърдечно-съдовия риск, независимо от гликемичния статус на пациентите.**

Хипергликемията, която се наблюдава при захарния диабет и предиабета, по разнообразни механизми вкл. митохондриална дисфункция, формиране на крайни продукти на неензимното гликиране и др. може да доведе до увреждане на нервната система и по-специално на автономната и компонента. Това е свързано с прогресия на КАН, паралелно с останалите микроваскуларни усложнения [Fisher V. 2017]. Ролята на артериалната хипертония и дислипидемията за развитието на КАН също е добре известна [Spallone V. 2011; Jaiswal M. 2018; Fisher V. 2017]. Серумният креатинин корелира с КАН при пациенти със захарен диабет, докато при такива с предиабет тази връзка не е добре изяснена [Spallone V. 2019; Ziegler D. 2015].

Някои автори считат, че асоциацията между автономната дисфункция и предиабета е медирана от хипертонията и затлъстяването, а не толкова от повишената кръвна захар на гладно [Watkins L. 2000], докато други подчертават ролята на постпрандиалната хипергликемия, като демонстрират корелация между симпатиковата активност и кръвната захар на 120 мин. [Dimova R. 2017]. Други проучвания установяват разлики в честотата на КАН между НГГ, НГИ и НГГ+НГТ (iIFG 8.1%, iIGT 5.9%, IFG+ IGT 11.4%) с най-висок риск при комбинирания въглехидратен интолеранс [Ziegler D. 2015], като се смята че различните компоненти на дисгликемията имат независима роля за възникването на КАН [Watkins L. 2000]. **Нашите данни подчертават ролята на кръвната захар на 60 минута от ОГТТ и метаболитния синдром за наличието на КАН.**

Оказва се, че възрастта, ИТМ, обиколката на талията, артериалната хипертония, кръвната захар на гладно и на 120 мин от ОГТТ и постпрандиалната кръвна захар

независимо корелират с индексите на автономна дисфункция при пациенти с предиабет [Spallone V. 2019; Dimova R. 2017]. Тези рискови фактори водят до изява на ранна КАН и симпатико-вагален дисбаланс със симпатикусова преобладация [Saito I. 2017]. Симпатикусовата преобладация е резултат от свързаната с метаболитния синдром хиперинсулинемия и парасимпатикусовата денервация. Инсулин-медираната симпатикусова активация се медира от периферни и централни механизми, вкл. стимулация на каротидните хеморецептори [Spallone V. 2019; Greco C. 2015]. От друга страна симпатикусовата преобладация води до влошаване на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията при пациенти с предиабет [Thorp A. 2015], като заедно тези механизми индуцират редуцията на HRV [Svensson M. 2016]. Някои проучвания обаче не установяват разлики в HRV между пациенти със и без хиперинсулинемия [Schroeder E. 2005]. В други при пациенти без захарен диабет се установява връзка между повишената кръвна захар на гладно, но не и на серумния инсулин и нарушенията в автономната функция, оценена чрез барорецепторната чувствителност [Watkins L. 2000]. Това предполага, че леко повишение на кръвната захар на гладно, дори в недиабетния диапазон, може да има негативен ефект върху функцията на автономната нервна система. Ние не установихме значими разлики в параметрите на спектралния анализ на сърдечната честота между пациентите без въглехидратни нарушения и такива с предиабет и захарен диабет, независимо от по-високата честота на КАН (поне два патологични теста) при пациентите с новооткрит захарен диабет. С влошаване на автономната функция обаче установихме по-високи нива на серумния инсулин и по-висока честота на метаболитен синдром, което подкрепя независимата роля на инсулиновата резистентност за възникването на автономна невропатия.

Потните жлези са инервирани от тънки немиелинизирани симпатикусови С-влакна, които могат да бъдат засегнати рано в хода на гликемичните нарушения. Това се потвърждава от факта, че **нарушенията в судомоторната функция** са чести при пациенти с предиабет [Sumner C. 2003], като корелират с хистологичните данни за невропатия на малките нервни влакна [Smith A. 2006]. Консенсусното становище на Американската Диабетна Асоциация (АДА) включва судомоторната дисфункция като елемент от диагнозата на автономната невропатия при пациенти с диабет [Tesfaye S. 2010]. Разработени са много

различни методи за диагноза на судомоторната дисфункция, като недостатъците на някои от тях водят до ограничената им употреба в клиничната практика [Ziegler D. 2011; Quattrini C. 2008]. Количествената оценка на судомоторния аксонален рефлекс (quantitative sudomotor axon reflex test - QSART) се счита за най-точен и чувствителен [Low L. 2006; Jaradeh S. 2003]. Тестът динамично измерва количеството отделена пот след йонофореза на ацетилхолин (стимулация на аксоналния рефлекс) [Low L. 2006]. За правилното му извършване обаче е необходим добре обучен персонал и отнема твърде много време за да бъде използван рутинно. Тези недостатъци могат да бъдат избегнати с употребата на друг метод – SUDOSCAN, който е неинвазивен, бърз и лесен за приложение и същевременно дава възможност за количествена оценка на судомоторната функция с висока чувствителност и специфичност [Mayaudon H. 2010]. Той е подходящ за скрининг за кардиална автономна невропатия [Yuan T. 2018]. Освен това SUDOSCAN се оказва надежден диагностичен тест за оценка на диабетна и идиопатична дистална симетрична полиневропатия с точност, подобна на IENFD [Smith A. 2014] и има висока дискриминативна стойност за разграничаване на пациенти с диабетно стъпало [Gatev T. 2020].

В някои проучвания при пациенти с НГТ се установява значително влошена судомоторна функция в сравнение с тези с нормогликемия, дори след ажустиране за пол, възраст и ниво на физическа активност [Grandinetti A. 2007], като честотата на судомоторна дисфункция с предиабет достига до 30% [Gabriel R. 2017], а други демонстрират, че индивиди с високи стойности на риска за автономна невропатия, оценена чрез SUDOSCAN, имат повишен риск от дисгликемия [Yang Z. 2013; Müller G. 2013]. От друга страна резултатите от SUDOSCAN показват добра корелация с артериалната ригидност независимо от конвенционалните рискови фактори и наличието на въглехидратни нарушения, което предполага роля на автономната дисфункция за развитието на съдовите усложнения [Zeng Q. 2014]. Ние установихме сходни показатели на судомоторната функция при пациенти с предиабет и контроли със сходно телесно тегло, като значимо влошени показатели се наблюдаваха само при пациентите с новооткрит диабет. Отново считаме, че липсата на значими разлики се дължи на факта, че използваните за контроли пациенти са такива със затлъстяване. Подобно на КАН, судомоторната функция показва ясна връзка с телесното тегло,

висцералното затлъстяване и индексите за инсулинова резистентност и по-малко с гликемията. Връзката между судомоторната функция и марковаскуларния риск се подкрепя от значимата корелация с СИМТ.

Подобно на други проучвания ние установихме висока чувствителност и специфичност на SUDOSCAN за оценка наличието на кардиална автономна невропатия [Yuan T. 2018], което предвид лесната му употреба и краткото време, необходимо за изследването за разлика от стандартните проби на Юинг го правят много полезен скринингов тест при пациенти с ранни въглехидратни нарушения.

Честотата на **хронично бъбречно заболяване (ХБЗ)** непрекъснато се повишава в световен мащаб [Coresh J. 2007; Zhang Q. 2008; Jha V. 2013], като често се съпътства от сърдечно-съдови заболявания и терминална бъбречна недостатъчност [Coresh J. 2007; Zhang Q. 2008; Khan S. 2008]. Независимо от това, голяма част от пациентите с ХБЗ остават недиагностицирани и съответно нелекувани по отношение на контрол на артериалното налягане и гликемията, които биха могли да предотвратят или поне забавят прогресията до терминална бъбречна недостатъчност и да намалят риска от сърдечно-съдови усложнения [Coresh J. 2007].

За развитието на ХБЗ са идентифицирани няколко основни рискови фактора, сред които е захарния диабет, който е водеща причина за ХБЗ в повечето страни (30-40% от случаите) [Levey A. 2012]. По-малко е изяснено значението на т.нар. недиабетна хипергликемия, към която принадлежат НГГ и НГТ. Множество проучвания демонстрират, че до една трета от пациентите с новодиагностициран захрен диабет вече имат бъбречна увреда [Kohler K. 2000; Spijkerman A. 2003], което предполага, че развитието на ХБЗ вероятно започва в ранните етапи на дисгликемията, подобно на останалите микроваскуларни усложнения [Tabak A. 2012]. За разлика от диабетната периферна и автономна невропатия асоциацията между предиабета и хроничното бъбречно заболяване не е толкова силна. Вероятно това е свързано с факта, че прогресията на хроничното бъбречно увреждане е до голяма степен зависимо и от други често-срещани рискови фактори, особено от наличието и контрола на артериалната хипертония. Освен

това пациенти с предиабет, които имат трайно повишено ниво на АН или при които то прогресивно се покачва се времето, се наблюдава по изразено влошаване на бъбречната функция (по-висок АCR и по-ниска eGFR) в сравнение с такива със стабилно ниско АН [Sun Z. 2020]. Голяма част от данните за ролята на предиабетното състояние за развитие на нефропатия е за сметка на проспективни проучвания, които идентифицират предиабетните състояния и то най-вече нарушената гликемия на гладно като рисков фактор за бъдещо развитие на хронично бъбречно заболяване.

Един голям скоросен мета-анализ базиран на кохортни проспективни проучвания демонстрира леко повишен риск от ХБЗ при пациенти с предиабет, след ажустиране на известните рискови фактори (RR= 1.11 (95% CI 1.02–1.21) [Echouffo-Tcheugui J. 2016]. От друга страна, редица проучвания установяват и значима връзка между ХБЗ и инсулиновата резистентност, затлъстяването и метаболитния синдром [Wang Y. 2008; Thomas G. 2011]. Инсулиновата резистентност може да бъде един от патофизиологичните механизми на развитие на ХБЗ при пациенти с въглехидратни нарушения, извън хипергликемията, тъй като хиперинсулинемията се свързва с повишаване на GFR, хиперфилтрация и последваща протеинурия и бъбречно увреждане [Ritz E. 2011]. Това се потвърждава от факта, че в ранните етапи на ХБЗ появата на протеинурията и намалението на бъбречната функция обикновено се предшества от период на хиперфилтрация, вкл. и при пациенти с предиабет [Palatini P. 2012]. От друга страна инсулиновата резистентност е свързана с повишаване на артериалното налягане, което също допринася за прогресията на ХБЗ [Ritz E. 2011]. Експериментални проучвания в животински модели предполагат, че бъбречните увреждания при предиабет и алиментарно затлъстяване са поне донякъде са свързани с оксидативен стрес на системно ниво и в бъбречната кора, които се изявяват рано в хода на въглехидратните нарушения като резултат от високо калорийно/високо мазнинно хранене [Shevalye H. 2012].

Хиперфилтрацията е една от ранните прояви на диабетната нефропатия, като предшества по-нататъшното напредване на хроничното бъбречно заболяване [Blantz R. 2014; Najafian B. 2015]. Някои срезови проучвания подкрепят връзката между предиабета и хиперфилтрацията [Melsom T. 2011; Okada R. 2012] и наличието на структурни промени в бъбрека (напр. дифузно задебеляване на гломерулната

капилярна базална мембрана), характерни за диабетната бъбречна болест [Mac-Moune Lai F. 2004]. Малко на брой проучвания демонстрират повишена честота на микроалбуминурия при пациенти с предиабет [Watanabe H. 2010; Metcalf P. 1993], докато други не установяват такава връзка след ажустиране за други рискови фактори като артериална хипертония [Kim C. 2014]. Подобно на останалите микроваскуларни диабетни усложнения, развитието и прогресията на диабетната нефропатия е тясно свързана с хипергликемията, но за разлика от ретинопатията, обаче, тази зависимост не е така ясно изразена.

Нашите резултати подкрепят ролята на въглехидратните нарушения и особено на захарния диабет тип 2 и артериалната хипертония в прогресията на бъбречното увреждане при пациенти със затлъстяване. Не установихме връзка обаче с инсулиновата чувствителност и останалите микро- и макроваскуларни усложнения. Трябва да се има предвид, че в изследването не бяха включени пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане (eGFR<60 ml/min) поради възможността бъбречната недостатъчност с друга генеза да има независим от гликемията и инсулиновата резистентност ефект върху маркерите за диабетни усложнения (особено макроваскуларни) и изследваните от нас маркери за съдов риск.

Неалкохолната стеатозна болест (НАСБ) е най-честото чернодробно заболяване в световен мащаб, като честотата и непрекъснато продължава да се повишава в резултат на епидемията от затлъстяване [Remus Popa A. 2020; Popa L. 2020; Abdel-Daim M. 2019]. НАСБ се характеризира с ексцесивно натрупване на мазнини в черния дроб и се дефинира като наличие на стеатоза в > 5% от хепатоцитите. Чернодробната стеатоза повишава риска от други заболявания като захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Рисковите фактори включват повишено телесно тегло, особено висцерален адипозитет, инсулинова резистентност и метаболитен синдром [Zelber-Sagi S. 2012]. Затлъстяването води до системна и чернодробна инсулинова резистентност, активиране на възпалителни пътища и оксидативен стрес и стимулиране развитието на чернодробна фиброза [Chen Z. 2017]. Инсулиновата резистентност е основен патогенетичен фактор за развитието на неалкохолна чернодробна стеатоза [Chen

Z. 2017] в резултат на засилена периферна липолиза, продукцията на триглицериди и повишен чернодробен ъптейк на свободни мастни киселини.

Въпреки недостатъчно изяснената патогенеза на НАСБ, фактът, че не всички пациенти с НАСБ развиват чернодробно възпаление и хепатоцелуларно увреждане потвърждава хипотезата, че различни патогенетични фактори водят първоначално до стеатоза („първи удар“) и след това до клетъчно увреждане („втори удар“), в което са въввлечени различни фактори като оксидативен стрес, митохондриални нарушения и отклонения в нивата на редица адипокини [Day C. 1998]. Инсулиновата резистентност е свързана с нарушенията на липидния метаболизъм, чернодробната инсулинова резистентност, оксидативния стрес с повишена продукция на свободни радикали и освобождаването на адипокини, които увреждат директно редица органи, включително и съдовете. При лица с неалкохолна стеатозна болест и неалкохолен стеатохепатит (НАСХ) се наблюдава по-висока сърдечно-съдова смъртност в сравнение с лица с хепатит С и цироза, като има данни, че НАСБ е независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания и смъртност при пациенти със ЗД2 [Targher G. 2007]. Повишеното натрупване на триглицериди, предимно във висцералната мастна тъкан, води до образуване на големи адипоцити, които от своя страна са резистентни на способността на инсулина да потиска липолизата. Това води до увеличено освобождаване и повишени циркулиращи нива на свободни мастни киселини (СМК) и глицерол, които агравират инсулиновата резистентност на скелетните мускули и на черния дроб. Повишеното постъпване на липиди в черния дроб, както и синтезът им *de novo*, потиснатото окисление на СМК, както и пониженият експорт на липиди, са причина за натрупване на мазнини интрацелуларно в черния дроб [Shoelson S. 2007]. Увеличените концентрации на СМК и на инфламаторни цитокини (TNF α , IL6, лептин, резистин др.), освобождавани от висцералната мастна тъкан, на фона на намалена секреция на адипонектин, нарушават инсулин-сигналната каскада. СМК инхибират инсулин-медиацията на глюкозен метаболизъм в скелетната мускулатура и стимулират глюконеогенезата в черния дроб. TNF α увеличава директно инсулиновата резистентност чрез даун-регулация на активността на субстрата на инсулиновия рецептор (IRS), като в същото време засилва адипоцитната липолиза свързана с по-нататъшно освобождаване на СМК. Лептинът модулира

инсулиновата секреция и инсулиновата активност, а инсулинът от своя страна може да регулира експресията на лептина. В условията на инсулинова резистентност повишените нива на лептина увеличават чернодробната инсулинова резистентност посредством намаляване на фосфорилирането на IRS [Tiniakos D. 2010].

Честотата на НАСБ варира от 17% до 46% сред населението в зависимост от използвания диагностичен метод (ехография, чернодробни ензими), пол, възраст и етническа принадлежност [EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines. 2016]. Засяга всички възрастови групи, включително и деца, с най-голяма честота във възрастта 40-49 г, както при мъжете, така и при жените [Vernon G. 2011]. НАСБ се установява в до 7% и при хората с нормално тегло [Younossi Z. 2012]. Както НАСБ, така и НАСХ са много по-чести при затлъстяване, МС, ЗД и ССЗ. При жените в по-млада възраст с нормални чернодробни ензими е възможна прогресия на заболяването до напредналите стадии на НАСХ [Fracanzani A. 2008].

Множество проучвания оценяват честотата на чернодробна стетоза при пациенти със захарен диабет тип 2, като тя може да достигне до 50-87% [Ortiz-Lopez C. 2012; Singh S. 2014; Zelber-Sagi S. 2013; Portillo-Sanchez P. 2015] в зависимост от използваните диагностични критерии, докато при пациенти с предиабет има значително по-малко данни [Mansour-Ghanaei F. 2016]. От друга страна наличието на чернодробна стеатоза повишава риска от развитие на захарен диабет тип 2 около 5 пъти [Shibata M. 2007]. Неалкохолната стеатозна болест може да прогресира до неалкохолен стеатохепатит и в крайна сметка до чернодробна цироза без придружаващи специфични симптоми. Честотата на чернодробна фиброза при пациенти със захарен диабет тип 2 е около 7% [Hazlehurst J. 2016].

Скорешни проучвания демонстрират честота на НАСБ около 48% при пациенти с предиабет [Vesa C. 2020], което е значимо повече от тази в общата популация (около 26%) [Pappachan J. 2017], като факторите повишаващи риска от НАСБ при пациентите с предиабет включват повишена обиколка на талията, артериално налягане, инсулинова резистентност, плазмен инсулин на гладно и постпрандиално, понижени нива на HDL-холестерол [Vesa C. 2020]. Пациентите с предиабет и неалкохолна чернодробна стеатоза имат по-висок риск от прогресия към захарен диабет [Nishi T. 2014].

Диагнозата на НАСБ се поставя най-често на базата на ехографски установена стеатоза и наличие на ИР и/или метаболитни отклонения при изключване на други причини за заболяването като анамнеза за значима консумация на алкохол (≥ 30 g абсолютен алкохол дневно за мъжете и ≥ 20 g абсолютен алкохол за жените) или друга причина за вторична стеатоза (вродени метаболитни заболявания, хроничен хепатит или прием на медикаменти със стеатогенен ефект). Чернодробните ензими, особено АЛТ и ГГТ могат да бъдат повишени, но нормалните стойности не изключват НАСХ или напреднала фиброза. Окончателната диагноза НАСХ изисква чернодробна биопсия с последващо хистологично изследване. Множество неинвазивни маркери и скорови системи са предложени за отдифиренциране на прогресивната от непрогресивна НАСБ, но засега се използват само за селектиране на болните с предполагаемо по-тежко чернодробно увреждане, т.е. показани за извършване на чернодробна биопсия.

При изследваните от нас пациенти установихме, че както нивата на чернодробните ензими, така и стойностите на различните скорове за чернодробна стеатоза/фиброза се повишават от пациентите със затлъстяване без въглехидратни нарушения през тези с предиабет до болните с новооткрит захарен диабет, като успоредно с това се повишава и процентът пациенти с чернодробна стеатоза в трите групи, като честотата ѝ варираше значително от използвания скор. Значителен недостатък на нашето проучване е липсата на ехографска или хистологична верификация на чернодробната стеатоза. Независимо от това, **нашите данни демонстрират по-изразената връзка на чернодробната стеатоза с инсулиновата резистентност (ИРИ на гладно и НОМА индекс), отколкото с нарушенията във въглехидратната обмяна.** Резултатите отново потвърждават ролята на VAI за скрининг за различни метаболитните нарушения, вкл. и НАСБ.

Проучванията на сложните връзки между наличието на НАСБ и нарушенията в глюкозния метаболизъм и свързаните с тях биомаркери се базират на свързаните с тях усложнения и ефекта им върху сърдечно-съдовия риск и повишената заболеваемост и смъртност [Remus Popa A. 2020; Vesa C. 2020.]. Черният дроб има важна роля в контрола на системното възпаление и атеротромбозата чрез освобождаването на различни цитокини и коагулационни фактори, а също

и чрез ефектите на адипокините секретирани от него и от висцералната мастната тъкан. При пациентите с НАСБ в сравнение с контролни лица без стеатоза се установяват по-високи нива на редица биомаркери на атеросклерозата, като CRP, фибриноген, трансферин, TNF- α , IL-6, резистин, PAI-1 и ангиотензиноген, тромбоцити, които нарастват с развитието и тежестта на чернодробното увреждане [Targher G. 2007; Wieckowska A. 2008]. Прогресията на НАСБ влошава системната и чернодробната инсулинова резистентност, дислипидемията, хипергликемията, възпалението и освобождаването на токсични свободни радикали и мастни киселини, които заедно с прокоагулационните фактори допринасят за напредване на съдовото увреждане (възпаление) и атеросклероза [Ballestri S. 2014]. В редица проучвания се докладва връзка на НАСБ с клинично изявената ИБС, както при диабетици, така и при пациенти без ЗД2. Налице е независима позитивна връзка между НАСБ и ангиографските промени при пациентите с остри коронарни синдроми или суспектна коронарна болест на сърцето, независимо от класическите сърдечно-съдови рискови фактори, приема на медикаменти, гликемичния контрол при ЗД2, белезите на метаболитен синдром, пол възраст и раса. Има доказателства, че НАСБ е най-силният предиктор на ангиографски потвърдена ИБС сред пациентите, насочени за коронарография. Връзката между НАСБ и ИБС не отслабва дори след корекция на класическите сърдечно-съдови рискови фактори. При пациентите с НАСБ честотата на коронарните плаки (калцирани и некалцирани) е значимо по-висока в сравнение с тази при контролни лица без стеатоза. НАСБ е свързана още и с по-слабото развитие на колатерали при пациенти с тежка ИБС, независимо от наличието на инсулинова резистентност и белезите на метаболитен синдром [Assy N. 2010; Wong V. 2011].

Редица проучвания и мета анализи, както при възрастни, така и при деца, показват връзка на НАСБ с маркерите за субклинична атеросклероза (дебелина на интима-медиа на каротидните артерии и коронарен артериален калциев скор), ендотелната дисфункция и артериалната ригидност [Sookoian S. 2008]. В две големи клинични проучвания се установява положителна степенна взаимовръзка между CIMT и тежестта на хистологичните промени при НАСБ, независимо от множеството кардио-метаболитни рискови фактори [Colak Y. 2013; Targher G. 2006]. В противоположност на тези резултати, в други две проучвания на

пациенти със ЗД2 и НАСБ се докладва липса на такава връзка [Petit J. 2009; McKimie R. 2008]. Няколко проучвания доказват значителна ендотелна дисфункция при НАСБ в сравнение с контроли, независимо от традиционните СС рискови фактори - възраст, пол, ИТМ и инсулинова резистентност. По-тежките промени се отчитат при пациентите с НАСХ в сравнение със случаите с изолирана стеатоза [Sciacqua A. 2011]. Тези данни отново потвърждават факта, че при НАСБ сърдечно-съдовият риск нараства с прогресията на чернодробното увреждане. Намаленият коронарен резерв при НАСБ също е независим от класическите сърдечно-съдови рискови фактори и белезите на метаболитен синдром. Допуска се, че той е допълнителен патогенетичен механизъм, допринасящ за повишената сърдечно-съдова заболяемост и смъртност при пациентите с НАСБ. В няколко проучвания, оценяващи артериална ригидност се установява, че НАСБ е независимо свързана с повишена скорост на пулсовата вълна на каротидната и феморална артерия [Oni E. 2013]. В подкрепа на асоциацията между чернодробната стеатоза и макроваскуларните усложнения ние също установихме връзка между СИМТ и ендотелната дисфункция и скоростите за чернодробна стеатоза, което не е изненадващо предвид изразената корелация с артериалната хипертония и метаболитния синдром. От друга страна скоростите за чернодробна стеатоза се оказват по-тясно свързани с показателите за инсулинова резистентност, отколкото с гликемията, въпреки че най-високи бяха те при пациентите с новодиагностициран захарен диабет.

Терминът „**нарушения в дишането по време на сън**” обхваща няколко различни клинични състояния. Те са резултат на разнообразни патофизиологични механизми и са представени от широк спектър степени на тежест, които оказват своето въздействие върху всички функции на организма. Честотата на сънната апнея е около 17% в общата популация (до 24% при мъжете и 5-9% от жените), като може да достигне до 40-70% при пациенти със затлъстяване и 58-86% при такива със захарен диабет тип 2 [Young T. 2008; Lopez P. 2008]. При пациенти със захарен диабет тип 1 с по-голяма давност (29 ± 14 години) също се описва повишена честота на ОСА – 46,3% [Manin G. 2015]. От друга страна въглехидратни нарушения се установяват при около 30% от пациентите с лека ОСА, 50% от тези с умерена и при над 60% от тези с тежка сънна апнея, като се

установява значима връзка между апнея-хипопнея индекса (индикатор за наличието и тежестта на ОСА) и риска от развитие на захарен диабет тип 2 и инсулинова резистентност [Bulcun E. 2012]. Относителният риск за развитие на глюкозен интолеранс при пациенти с умерена и тежка ОСА е 1,27 и 1,46 съответно, като ОСА е свързана с повишена кръвна захар на гладно независимо от пол, възраст, ИТМ и обиколка на талията [Punjabi N. 2004]. Нашите данни също демонстрират **по-висока честота на ОСА и по-висок oxygen desaturation index (ODI) при пациенти с въглехидратни нарушения в сравнение с такива само със затлъстяване.**

Всичко това предполага, че ОСА има връзка не само със затлъстяването, но и с хипергликемията *per se* [Borel A. 2010]. Много проучвания демонстрират причинно-следствена връзка между ОСА и заболявания като хипертония и захарен диабет, която е независима от наличието на затлъстяване. Смята се, че затлъстяването, ОСА и нарушенията в глюкозната хомеостаза споделят общи патогенетични механизми [Jordan A. 2014; Foster G. 2009]. Затлъстяването е безспорен рисков фактор за възникването на ОСА, но в някои случаи може да се приеме и за нейно следствие, като в крайна сметка двете заболявания стават част от порочен кръг, който прогресивно влошава състоянието на пациента. Има данни, че затлъстяването може да доведе до ОСА чрез натрупване на мастна тъкан във и около горните дихателни пътища, а също така, че редукцията на тегло намалява тежестта ѝ [Davies R. 1992]. Предразположение към ОСА е описано при пациенти с генерализирано и централно (абдоминално, висцерално) затлъстяване, както и при такива със сравнително голяма обиколка на шията [Young T. 2008; Davies R. 1992; Hoffstein V. 1992]. Някои проучвания посочват, че обиколката на шията като прост метод за пресмятане на количеството мастна тъкан във и около горните дихателни пътища, има по-добра предсказваща стойност за риска от ОСА, отколкото ИТМ [Davies R. 1992; Hoffstein V. 1992]. Предполага се, че обиколка на шията над 43 см при мъже и над 41 см при жени говори за голяма вероятност от поставяне на диагноза ОСА при евентуално полисомнографско изследване [Davies R. 1992]. Натрупването на мастна тъкан в областта на шията, езика и парафарингеалната тъкан води до необходимост от по-голямо мускулно усилие за поддържане проходимостта на горните дихателни пътища, особено по време на REM-фазата на съня, която се характеризира с намален мускулен тонус, в резултат на което може да се развие обструкция, хипопнея и апнея [Kim A. 2014;

Shelton K. 1993]. От друга страна генерализираното затлъстяване може директно да влоши белодробния обмен чрез редуция на функционалния остатъчен капацитет и дихателния обем [Salome C. 2010].

Тъй като ОСА може да засегне и индивиди без изразено затлъстяване, а от друга страна не всички пациенти с обезитет имат придружаваща ОСА, може да се предположи, че освен директно зависимите от теглото механизми, са налице и други, които са индиректно зависими от него [Pamidi S. 2012]. Такива са хипергликемията, инсулиновата резистентност и донякъде лептиновата резистентност, които често са налице при пациенти със захарен диабет тип 2, могат да допринесат за патогенезата и влошаването на ОСА, но от друга страна самите те могат да бъдат повлияни от наличието и тежестта на нарушенията в дишането по време на сън.

Независимо, че затлъстяването безспорно има ефект върху анатомичните особености на ГДП, много автори изказват предположение, че ролята му в патогенезата на ОСА се основава предимно на метаболитната активност на мастната тъкан [Vgontzas A. 2005]. Висцералната мастна тъкан е тясно свързана с инсулиновата резистентност и връзката ѝ с ОСА е независима от затлъстяването. Ето защо може да се смята, че висцералното затлъстяване и инсулиновата резистентност в резултат на генетични фактори и начина на живот прогресивно водят до задълбочаване на метаболитния синдром и ОСА [Vgontzas A. 2000]. Влошаването на сънната апнея от своя страна може да стимулира натрупването на висцерална мастна тъкан чрез предизвикания от нея стрес и нощното повишаване на нивата на хормони като кортизол и инсулин, които предразполагат към висцерално затлъстяване, инсулинова резистентност и сърдечно-съдови заболявания [Vgontzas A. 2000].

Макар че обикновено затлъстяването се приема за причина за появата на ОСА, наскоро поведени изследвания предполагат съществуването на възможност генетичната предиспозиция за ОСА да доведе до затлъстяване в някои случаи [Grunstein R. 2005; Grunstein R. 1995]. При генетично предразположените индивиди с ОСА повтарящите се епизоди на хипоксемия, хиперкапния и чести събуждания могат да доведат до дисфункция на централните механизми, които контролират метаболизма и апетита, като в крайна сметка се стигне до затлъстяване [Grunstein R. 1996]. Синергичното действие на повишената дневна сънливост и намалената физическа активност, които са характерни за ОСА, намаляват ежедневния

разход на енергия и предразполагат към натрупване на тегло. Ето защо може да се каже, че има все повече факти в подкрепа на модела на двустранната връзка между ОСА, инсулиновата резистентност и въглехидратните нарушения, които взаимно се подхранват и заедно водят до развитие на захарен диабет, атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания [Vgontzas A. 2005].

Има множество проучвания, които потвърждават връзката между сънната апнея и лошия гликемичен контрол, като демонстрират, че хипоксемията е независимо свързана с нарушения в глюкозния метаболизъм при индивиди със и без захарен диабет [Appleton S. 2015; 2016; Torrella M. 2015]. Освен това при пациенти с ОСА нарушенията в глюкозния метаболизъм могат да предхождат развитието на захарен диабет, което се потвърждава и от установената по-голяма вариабилност на гликемията с повишаване тежестта на ОСА [Kallianos A. 2013]. От друга страна при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2 е установено, че хипергликемията променя чувствителността на каротидните телца към хипоксемични стимули [Mondini S. 1985]. По този механизъм хипергликемията може да доведе до дисрегулация в нивата на кислорода и въглеродния диоксид и по този начин да доведе до промени в дихателния ритъм [Gao L. 2014]. Това е демонстрирано и при опитни животни, при които инжектирането на глюкоза в изолирани каротидни синуси от котки намалява активността на хеморецепторите в каротидните телца с 20%, като повишава прага им за хипоксия, докато при мишки намалената чувствителност на каротидните телца в резултат на хипергликемия влошава вентилаторния отговор [Alvarez-Buylla RI. 1988; Kline D. 2002]. Ефектите на хипергликемията върху развитието на нарушенията в дишането по време на сън биха могли да бъдат свързани и с прогресията на автономната невропатия, която също има ефект върху контрола на дишането чрез промени в сигналите от централните и периферните хеморецептори и глософарингеалния, вагусния и проприоцептивните нерви [Bottini P. 2003; 2008; Rasche K. 2010], което може да обясни по-високата честота на ОСА при пациенти със захарен диабет с автономна невропатия в сравнение с такива без [Ficker J. 1998].

От друга страна е безспорно, че ОСА може да има значителен негативен ефект върху глюкозната хомеостаза. Множество проучвания демонстрират, че интермитентната хипоксия, която е типична за ОСА, може да доведе до дисфункция на панкреасните β -клетки и инсулинова резистентност [Ryan S. 2017]. Вероятно съществена роля за това има и повишения симпатиков тонус с

повишено освобождаване на адреналин и норадреналин, стимулиране на чернодробната глюконеогенеза и намаляване на глюкозния ъптейк в таргетните тъкани в условията на интермитентна хипоксия [Polak J. 2013; Bisogni V. 2016]. Интермитентната хипоксия може също така да доведе до свръхактивация на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос като отговор на стрес, повишаване на кортизоловите нива и свързаните с това хипергликемия и намалена инсулинова чувствителност, което повишава риска от развитие на захарен диабет тип 2 [Coste O. 2005]. Освен това при пациентите с ОСА често се наблюдават и повишени нива на проинфламаторни цитокини, което е наблюдавано и при опитни животни, подложени на интермитентна хипоксия [Lee E. 2017], като хроничното системно възпаление може допълнително да доведе до влошаване на глюкозния метаболизъм [Wieser V. 2013].

Дихателните паузи, които се наблюдават при ОСА имат редица неблагоприятни ефекти върху целия организъм, включително намалена сатурация на оксигемоглобина, флуктуации в артериалното налягане и сърдечната честота, повишена симпатикусова активност, повишена активност на мозъчната кора и фрагментиране на съня [Krieger J. 2002]. Освен с повишен риск от инсулинова резистентност и въглехидратни нарушения ОСА е свързана с повишена честота сърдечно-съдова заболяемост и смъртност [Shamsuzzaman A. 2003; Young T. 2008; 2009]. В потвърждение на това са и нашите данни, които демонстрират повишен риск от сърдечно-съдови заболявания и смъртност при пациентите с ОСА, независимо от диабетния статус. Смята се, че основният механизъм, свързващ ОСА с повишения сърдечно-съдов риск е автономната дисрегулация със симпатikusовата свръхактивация [Marin J. 2005; Pashayan A. 2005]. Множество проучвания демонстрират, че при пациенти с ОСА повтарящата се обструкция на горните дихателни пътища и свързаната с това интермитентна хипоксия води до повишаване на симпатikusовия тонус както остро по време на апнеичните паузи, така и хронично в хода на цялото денонощие. Автономната дисфункция при такива пациенти е верифицирана по различни методи, вкл. директно чрез микроневрография и индиректно чрез оценка чувствителността на барорецепторния рефлекс, вариабилността на сърдечната честота, пробите на Юинг и измерване на уринната екскреция на катехоламини [Parati G. 2016; Somers V. 2008]. Промените в активността на автономната нервна система при ОСА са свързани с последващи промени в сърдечната честота и артериалното налягане

(кардиална автономна невропатия), докато ефектите върху другите функции на автономната нервна система не са толкова ясно изразени и съответно проучени [Lombardi C. 2019]. Описани са промени в слюноотделянето [Avlonitou E. 2012], судомоторната функция [Korkmaz B. 2016], функцията на пикочния мехур [Lowenstein L. 2008], еректилната функция [Budweiser, S. 2009] и сексуалната функция при жени [Subramanian S. 2010]. **Нашето проучване е първото, което оценява судомоторната дисфункция с помощта на Sudoscan при пациенти с ОСА и затлъстяване със или без въглехидратни нарушения, като установихме значителни промени в електрохимичната кожна проводимост на дланите и стъпалата със съответно по-висок риск от КАН и на фона на по-висок скор за периферна диабетна невропатия (NDS), независимо от несигнификантните разлики във вариабилността на сърдечната честота и останалите тестове за автономна дисфункция.**

Известно е, че ОСА може да влоши гликемията при ЗД2 и да доведе до развитие на последващи усложнения, вкл. диабетна полиневропатия [Shen H. 2018]. Едно съвсем скорошно проучване демонстрира, че пациентите със захарен диабет тип 2, които развиват ОСА в хода на проследяването имат повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, периферна невропатия и хронично бъбречно заболяване в сравнение с такива, при които не се диагностицира ОСА [Adderley N. 2020]. Повечето проучвания подкрепят връзката между ОСА и периферната невропатия, като демонстрират, че ОСА е независимо свързана с клинично изявена диабетна невропатия [Tahrani A. 2012], като около 60% от диабетниците с ОСА имат невропатия [Dziawas R. 2006.]. Едно скорошно проучване установява, че апнея/хипопнея индексът (АНИ) е независимо свързан както с риска от диабетна периферна невропатия, така и от микроваскуларни усложнения изобщо, като пациентите с тежка ОСА (АНИ ≥ 30 events/h) имат по-голям риск от ДПН в сравнение с тези с лека [Xue P. 2020].

Докато връзката с периферната невропатия е спорна [Gu X. 2018; Tahrani A. 2012; Fujihara K. 2013], множество проучвания подкрепят връзката между ОСА и диабетната автономна невропатия (ДАН) [Keller T. 2007; Bottini P. 2008]. ДАН може да повлияе инервацията на горните дихателни пътища, склонността им към колабиране, вентилаторните стимули и реактивността на централния дихателен център, като по този начин да допринесе за патогенезата на ОСА [Tahrani A. 2017]. От друга страна интермитентната хипоксия и фрагментацията на съня при ОСА

могат независимо от други фактори да доведат до активация на симпатиковата нервна система, системно възпаление, оксидативен стрес, промени в секрецията на хормони, участващи в регулацията на апетита и активация на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос, което пък да доведе до изява на инсулинова резистентност, глюкозен интолеранс и захарен диабет тип 2 [Storgaard H. 2014; Martinez Ceron E. 2015].

Счита се, че съществена роля за развитието на микроваскуларни усложнения при пациенти със захарен диабет и ОСА имат крайните продукти на неензимното гликиране (AGEs) и протеинкиназа С (PKC) [Nannapaneni S. 2013; Tahrani A. 2012]. При пациенти с ОСА са описани стимулация на оксидативния стрес [Lavie L. 2003; 2009; Dyugovskaya L. 2002] и повишени нива на свободни радикали [Lavie L. 2012]. Счита се, че това до голяма степен се дължи на намалената кислородна концентрация по време на апнеичните паузи и формирането на свободни радикали в резултат на последващата реоксигенация след възстановяване на дишането [Lavie L. 2003]. Това води до формиране на порочен кръг, който влошава възпалението и симпатиковата активация и допълнително потенцира оксидативния стрес [Lévy P. 2015], а с това и хиперлипидемията, инсулиновата резистентност, хипергликемията и прогресията на диабетната невропатия [Alonso-Fernandez A. 2009]. Смята се, че възпалителните маркери, които участват в патогенезата на ОСА са TNF- α , IL-6, IL-8 и CRP. Плазмените нива на VEGF също се повишават при наличие на тежка хипоксия, като корелират със степента на кислородните десатурации по време на сън [Schulz R. 2002; Valipour A. 2004]. Установява се също така, че нивата на крайни продукти на неензимното гликиране (AGEs) са по-високи при пациенти с ОСА без захарен диабет и корелират със степента на инсулинова резистентност [Xu J. 2015]. Освен това има данни, че пациентите с ОСА имат по-височка честота на витамин Д дефицит в сравнение със здрави контроли [Erden E. 2014; Kerley C. 2016; Salepci B. 2017], като се установява и връзка между витамин Д дефицита и тежестта на ОСА [Salepci B. 2017; Archontogeorgis K. 2018; Piovezan R. 2017; Mete T. 2013]. Всички тези нарушения биха могли да допринесат за развитието и прогресията на диабетна невропатия при пациенти с ОСА. Макар че не успяхме да достигнем статистическа значимост, ние също демонстрирахме тенденция към повишени маркери за възпаление, оксидативен стрес и неензимно гликиране при пациенти със ОСА в сравнение с тези без.

Затлъстяването отдавна е известно като състояние, свързано с **хронично нискостепенно системно възпаление**. Възпалителните промени в мастната тъкан често са свързани с последващото развитие на инсулинова резистентност [Shoelson S 2006] и свързаните със затлъстяването метаболитни нарушения [Lumeng C. 2011; Hotamisligil G. 2012]. Възпалението също така допринася за инициацията и прогресията на ремоделирането на мастната тъкан, което включва хипертрофия [Medzhitov R. 2008], инфилтрация на мастната тъкан с имунни клетки [Cildir G. 2013], ангиогенеза и фиброза [Divoux A. 2010], оксидативен стрес и хипоксия [Trayhurn P. 2013]. Множество клинични проучвания потвърждават ролята на системното субклинично възпаление в патогенезата на затлъстяването и въглехидратните нарушения [Kwon H. 2013; Rehman K. 2016]. При пациенти със затлъстяване са регистрирани повишени нива на С-реактивен протеин [Visser M. 1999], IL-6 [Roytblat L. 2000], PAI-1 [Alessi M. 1997], MCP-1 [Sartipy P. 2003] и TNF- α [Hotamisligil G. 1995].

Адипоцитите при пациентите със затлъстяване постоянно са претоварени с триацилглицерол, като в даден момент се превишава техния капацитет, което индуцира апоптоза. Това от своя страна стимулира инфилтрацията с макрофаги в мастната тъкан [Cildir G. 2013; Oliver E. 2010]. Взаимодействието с имунните клетки води до дисфункция на адипоцитите и повишено освобождаване на проинфламаторни фактори в циркулацията.

Възпалителните цитокини, които се синтезират от натрупаната висцерална мастна тъкан имат негативен ефект върху сигналната каскада на инсулина [Rajala M. 2003; Ravussin E. 2002], както и върху β -клетъчната функция [Donath M. 2009]. Няколко инфламаторни молекули имат роля в тези процеси, вкл Interleukin-1 (IL-1), Tumor Necrosis Factor Алфа (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-18 (IL-18), С-реактивен протеин (CRP). Проучванията, сравняващи нивата на инфламаторните цитокини при пациенти от целия спектър на глюкозния толеранс, са недостатъчни за оценката на причинно-следствената връзка между инсулиновата резистентност и субклиничното възпаление.

IL-18 е цитокин, секретиран от различни клетки, вкл. Купферови клетки, кератиноцити, макрофаги, дендритни клетки, мастната тъкан и активирани Т-лимфоцити, който стимулира Th-1 имунния отговор, матурацията на Т-клетките и НК-клетките и продукцията на други инфламаторни хемокини, цитокини и

адхезионни молекули [Dinarello C. 2007; Gerdes N. 2002; Gracie J. 2003]. IL-18 играе роля в развитието на различни заболявания като ревматоиден артрит, възпалителни чревни заболявания, алергии и др. [Tripodi D. 2011], но също и за атеросклерозата, затлъстяването, метаболитния синдром и захарния диабет [Zirlik A. 2007; Everett B. 2009]. Повишените нива на IL-18 са свързани с инсулинова резистентност [Bosch M. 2005; Fischer C. 2005] и с повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2 при жени, дори след корекция за множество други рискови фактори [Hivert M. 2009]. От друга страна, както новодиагностицирани пациенти със ЗД2, така и такива с по-голяма давност на заболяването демонстрират повишени нива на IL-18 в сравнение с контроли [Esposito K. 2003; Aso Y. 2003; Zaharieva E. 2018] и има отношение към развитието на някои диабетни усложнения (нефропатия) [Fujita T. 2012]. Сходни резултати се наблюдават и при пациенти със ЗД1, при които лошият гликемичен контрол е свързан с по-високи нива на IL-18 в сравнение с добрия [Altinova A. 2008]. Проведеното от нас проучване е едно от малкото, които оценяват нивата на IL-18 при пациенти с предиабет и връзката му с въглехидратните нарушения и показателите за микро- и макроваскуларни усложнения [Gateva A. 2020]. Независимо, че срезовият характер на изследването не позволява идентификация на причинно-следствена връзка ние демонстрираме, че **повишеният възпалителен отговор, свързан с нивата на IL-18 има отношение както към прогресията на въглехидратните нарушения още в ранните им етапи независимо от затлъстяването, така и към ендотелната дисфункция и автономната невропатия.** Връзката на IL-18 с метаболитните промени при пациенти с предиабет е установена и в други проучвания [Kasabri V. 2018; Grossmann V. 2015], като хипергликемията остро повишава нивата на циркулиращите цитокини, вкл. IL-18, което е по-ясно изразено и по-продължително при пациенти с нарушен глюкозен толеранс в сравнение с тези с нормогликемия [Esposito K. 2002]. Това предполага наличие на двупосочна връзка между възпалението и въглехидратните нарушения, в която от една страна свързаното със затлъстяването системно възпаление има роля в прогресията на въглехидратните нарушения, а от друга последващата хипергликемия задълбочава възпалението, като по този начин се формира порочен кръг на прогресиращи нарушения.

Възпалението има съществено значение за патогенезата и прогресията на атеросклерозата. **Моноцит хемоатрактантния протеин 1 (MCP-1)** играе важна роля за привличането на моноцитите на местата на тъканна увреда и възпаление. MCP-1 има хемотактична активност и води до диапедеза на моноцити от съдовия лумен към субендотелното пространство, където те се превръщат в пенести клетки и допринасят за прогресията на атеросклеротичната плака [Niu J. 2009]. През последните две десетилетия се натрупаха много доказателства за ключовата роля на MCP-1 за развитието на атеросклероза [Gerszten R. 2000; Aiello R. 1999; Gu L. 1998]. Затлъстяването се свързва с по-високи нива на MCP-1 [Sartipy 2003; Dragomir E. 2006; Mine S. 2006]. Демонстрирана е и ролята му за свързаните със затлъстяването инсулинова резистентност [Kanda H. 2006; Kamei N. 2006] и захарен диабет. Повишените нива на MCP-1 при хора корелират с маркерите на метаболитен синдром [Simeoni E. 2004]. Няма обаче достатъчно данни за връзката му с ранните етапи от нарушената глюкозна регулация. Някои проучвания не установяват връзка между нивата на MCP-1 и наличието на нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет и затлъстяване [Herder C. 2006], докато нашите данни демонстрират тенденция към по-високи нива на MCP-1 при пациентите с предиабет в сравнение с тези с нормогликемия, като се установи значима корелация с ИТМ и НОМА индекса. Прави впечатление и значимо по-високите му нива при пациенти с макроваскуларни усложнения (периферна артериална болест). Вероятно това е един от механизмите, който свързва затлъстяването предиабетните състояния и инсулиновата резистентност с прогресията на атеросклерозата, въпреки че проучванията в тази насока не установяват връзка между нивата на MCP-1 и нарушенията в ендотелната функция при пациенти с предиабет [Rittig K. 2008] и че в предходни наши проучвания не установихме връзка между нивата на MCP-1 и наличието на инсулинова резистентност при пациентки със синдром на поликистозните яйчници (СПЯ), нито промяна в нивата му след лечение с метформин [Gateva A. 2013]. Връзка между нивата на циркулиращия MCP-1 и инсулиновата чувствителност не се установява и при здрави доброволци [Chacón M. 2007]. Подобно на IL-18 обаче, острата хипергликемия повишава освобождаването на MCP-1 от мастната тъкан при пациентки със затлъстяване, като този ефект намалява при редуциране на телесното тегло [Siklova M. 2015].

Параоксоназа-1 (PON1) представлява свързана с HDL екстрацелуларна естераза, която се синтезира предимно в черния дроб. Смята се, че PON1 допринася за анти-атерогенните и анти-инфламаторните свойства на HDL като намалява липидната пероксидация [Mackness M. 1991], податливостта на HDL към гликиране и повишава ефлукса на холестерол от макрофагите [Camps J. 2009]. PON1 се оказва независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания [Mackness M. 2004].

Различни проучвания установяват, че нивата на PON1 са понижени при пациенти със затлъстяване [Ferretti G. 2005], захарен диабет [Durrington P. 2001], сърдечно-съдови заболявания [Mackness B. 2003], хиперхолестеролемия и бъбречни заболявания [Paragh G. 1998]. Някои външни, фармакологични или други въздействия също могат да променят активността на PON1. Фактори, които повишават активността на ензима са статини, фибрати и аспирин, докато тютюнопушенето, употребата на алкохол, храненето с богата на мазнини храна и стареенето я намаляват [Nishio E 1997; DeRoos N. 2002]. Установена е корелация в нивата на PON1 с някои адипоцитокени – положителна с адипонектина и негативна с лептина [Koncsos P. 2010].

Нивата на някои хормони и нарушенията в глюкозната хомеостаза могат също да повлияят активността на PON1. При пациенти без диабет се установява положителна корелация между HOMA-индекса, който е сурогатен маркер за инсулинова резистентност, и пароксоназната активност [Yamada A. 2001]. Жените със синдром на поликистозните яйчници и затлъстяване, които имат изразена инсулинова резистентност, демонстрират сигнификантно по-ниски нива на PON1 [Dursun P. 2006]. Освен това по време на хипергликемия се наблюдава краткотрайно понижаване на PON1 активността. При пациенти с нарушен въглехидратен толеранс и захарен диабет в хода на ОГТТ тя намалява 5-10% спрямо изходната [Kopprasch S. 2002]. В няколко проучвания при пациенти с предиабет и метаболитен синдром [Al-Heety Q. 2018] и изявен захарен диабет се установяват понижени нива на PON1 [Abbott C. 1995; Mackness B. 1998; Ikeda Y. 1998], като те са свързани с диабетните микро- и макроваскуларни усложнения. В други проучвания обаче, активността на PON1 не е сигнификантно променена при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет в сравнение с нормогликемични пациенти [Kopprasch S. 2002]. В проведеното от нас проучване за контролна група бяха използвани пациенти със затлъстяване без въглехидратни

нарушения с цел да се оцени ефекта на гликемичните нарушения върху нивата на PON1, които са независими от наличието на затлъстяване, тъй като затлъстяването е добре известен сърдечно-съдов рисков фактор. От друга страна фокусирахме вниманието си и върху инсулиновата резистентност, оценена с помощта на различни критерии за да определим кой е по-важният фактор за понижените нива на PON1 – въглехидратните нарушения или инсулиновата резистентност, като установихме само тенденция към понижени нива при пациенти с предиабет. Липсата на сигнификантна разлика между двете групи вероятно се дължи на факта, че теглото им е сходно и че и в двете е налице повишен сърдечно-съдов риск, независимо че бяха изключвани пациенти с доказано сърдечно-съдово заболяване за да можем да оценим ранните фази на развитието на атеросклерозата. Установихме обаче много силна връзка с инсулиновата резистентност и маркерите за висцерален адипозитет. Това предполага, че **основният определящ фактор за нивата на PON1 е инсулиновата резистентност, а не толкова наличието на въглехидратни нарушения.** Инсулиновата резистентност често е налице при пациенти с предиабет и е свързана с повишен сърдечно-съдов риск. Други автори също демонстрират ролята на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията за вариациите в параоксоназната активност (при индивиди без явни въглехидратни нарушения) [Yamada A. 2001]. Нашето проучване обаче е първото, което изследва нивата на PON1 при пациенти със затлъстяване със и без предиабет, като демонстрираме независимата роля на инсулиновата резистентност в тази популация. Все пак трябва да се има предвид, че PON1 е ензим и може да бъде индиректно измерен на базата на различните му активности чрез спектрофотометричен анализ или директно чрез имунологични методи, вкл. ELISA/EIA. Понастоящем са налице значителни разлики между методите на измерване, докладвани в различните проучвания, което прави невъзможно директно сравнение на стойностите, получени в различни лаборатории.

Съществуват няколко различни обяснения за промените в активността на PON1, свързани със захарния диабет. От една страна са възможни конформационни промени на ензима в резултат на процесите на гликозилиране и липоксидация [Baynes J. 2000], което може да промени активността му. Едно скорошно проучване демонстрира намалена активност на PON1 в условия на хипергликемия в резултат на гликиране на ензима [Yu W. 2017]. От друга, изменените

физикохимични свойства на HDL-частиците или нарушенията в HDL-метаболизма също могат да играят известна роля [Ferretti G. 2001]. Установено е, че намалението на размера на HDL и натрупването на неестифициран холестерол в тях може да намали способността им за освобождаване на PON1 и за стабилизиране на ензима. Известно е, че при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и захарен диабет структурата на HDL е съществено променена [Rashid S. 2002]. Това се последва от конформационни промени в HDL-частиците, които благоприятстват катаболизма им.

Установена е негативна корелация между активността на PON1 и наличието на съдови усложнения [Baynes J. 1991], като ензимната активност се оказва свързана със значимо повишен риск от сърдечно-съдови заболявания при пациенти с диабет [Poh R. 2010]. Освен това параоксоназната активност се оказва значимо по-ниска при пациенти с диабетна нефропатия, както и при такива с диабетно стъпало в сравнение с тези без [Lixandru D. 2010]. Окислените LDL-частици имат цитотоксичен ефект върху ретиналния капилярен ендотел и пероцитите, което е свързано с развитието на диабетна ретинопатия [Lyons T. 1994]. Активността на PON1 е значимо по-ниска при пациенти с диабет тип 2 и ретинопатия в сравнение с такива без ретинопатия, но не се различава между пациенти със и без протеинурия [Ikeda Y. 1998]. Понижена параоксоназна активност е установена и при диабетици с периферна невропатия. Анализ на различни проучвания показва, че захарният диабет води до 10-15% понижение в активността на PON1, което е значимо повече когато диабетът се съпровожда от микроваскуларни усложнения, особено невропатия и нефропатия, което е свързано и с повишен риск от атеросклероза [Kota S. 2013]. Ние не установихме връзка между нивата на PON1 и маркерите за микро- и макроваскуларни усложнения вероятно поради факта, че включените пациенти са с дискретни въглехидратни нарушения и честотата на клинично изявиени усложнения е ниска.

Ексцесивният хранителен прием инициира адипоцитна хипертрофия и хиперплазия, която води до оксидативен стрес, който амплифицира възпалителния отговор [Kwon H. 2013; Bjørklund G. 2017; Muñoz A. 2013]. Хиперлипидемията, хипергликемията, липолизата и повишената глюконеогенезата имат негативен ефект върху функцията на митохондриите и допълнително влошават оксидативния стрес [Kwon H. 2013; Rehman K. 2016]. Този

оксидативен стрес се изявява като дисбаланс между продукцията на свободни радикали в мастната тъкан и защитните антиоксидантни механизми. Мастната тъкан на индивиди без затлъстяване експресира антиоксидантни ензими (супероксид дисмутаза -1, каталаза, глутатион пероксидаза), докато при пациенти със затлъстяване тяхната експресия е намалена, като роля за това имат JNK-сигналните пътища, инхибиращи карра β киназата (IKK- β) и транскрипционно-медираните NF- κ B пътища [Rehman K. 2016; Keaney J. 2003]. Активацията на тези пътища стимулира проинфламаторните каскади, като значително допринася за изявата на инсулинова резистентност. JNK и NF- κ B пътищата намаляват инсулин-медирания глюкозен ъптейк и задълбочават инсулиновата резистентност [Hirosumi J. 2002]. Активацията на NF- κ B може допълнително да бъде свързана и с ендотелна дисфункция [Arcaro G. 2002].

Значителни данни се натрупаха по отношение влиянието на **оксидативния стрес** като централен механизъм за повишен СС риск в асоциация с остра, епизодична хипергликемия, макар че все още няма дефиниран консенсус по въпроса за оценка на количественото определяне на нивата на оксидативен стрес ин виво [Choi S. 2008]. Ин витро проучвания показват повишената продукция на свободни радикали в култури ендотелни и гладкомускулни клетки подложени на краткотрайна експозиция на хипергликемия [Inoguchi T. 2000]. Ин виво проучвания също така демонстрират намалението на плазмени антиоксиданти след ОГТТ и повишени нива на нитротирозин (маркер за оксидативния стрес) след краткотрайна (120 минути) експозиция на хипергликемия в здрави индивиди [Marfella R. 2001]. Уринната екскреция на F2-изопростаноиди (друг оксидативен маркер) показва по-силна корелация с акутните глюкозни флуктуации и постпрандиалната area under the curve със средни нива на гликемията в проучване при диабетици с продължително мониториране на глюкозата [Monnier L. 2006].

Налице са множество данни за връзката между повишените нива на свободните радикали и оксидативния стрес и патогенезата на ЗД2 и неговите усложнения [Mohamed A. 1999]. Индуцираният от хипергликемията оксидативен стрес стимулира възпалението чрез засилена ендотелна увреда, увеличен съдов пермеабилитет и освобождаване на проинфламаторни цитокини, което в крайна сметка ускорява развитието на съдовите усложнения [Dandona P. 2004; Festa A. 2000]. В организма са налице различни протективни антиоксидантни системи, които противодействат

на оксидативния стрес [Bergamini C. 2004]. Една такава антиоксидантна система са пероксиредоксините. Те функционират като мощен защитен механизъм, поддържащ баланса между оксиданти и антиоксиданти при нормални условия и в условия на оксидативен стрес. Пероксиредоксините са тиол-зависими пероксидази, които осъществяват разграждането на ендогенно образуваните пероксиди [Valko M. 2007;]. Членовете на това семейство ензими се намират в местата на образуване на свободни радикали, а именно цитозола, митохондриите, пероксизомите и плазмата. При повишени нива на оксидативен стрес в отговор се наблюдава свръхекспресия на тези ензими [Rabilloud T. 2002; Ding Y. 2010]. При бозайници са установени шест изоформи на пероксиоредоксините, като пероксиредоксин 4 е единствената изоформа, която се установява в серума. Едно проучване демонстрира, че повишените серумни нива на пероксиредоксин 4 са свързани с по-висок риск от сърдечно-съдови заболявания и повишена сърдечно-съдова смъртност [Abbasi A. 2012] в общата популация и при пациенти с микроалбуминурия. При пациенти със захарен диабет пероксиредоксин 4 също е свързан със сърдечно-съдовите заболявания и в комбинация с традиционните рискови фактори има предиктивна стойност за сърдечно-съдовата смъртност [GerritsE. 2014]. Няма обаче данни за връзката му с предиабетните състояния и свързаните с тях микро- и макроваскуларни усложнения. Ние за пръв път установихме значимо по-високи нива пероксиредоксин 4 при пациентите с предиабет в сравнение с тези нормални нива на кръвната захар. Не се наблюдава разлика обаче между пациенти със и без инсулинова резистентност, което вероятно означава, че основен фактор за повишения оксидативен стрес в тази популация е хипергликемията, а не степента на инсулинова чувствителност. Не се установи също така връзка с показателите за микро- и макроваскуларен риск, но прави впечатление за пръв път установената от нас силна връзка с обструктивната сънна апнея.

Нарушенията в бета-клетъчната функция и намалената бета-клетъчна маса допринасят за намалената инсулинова секреция при пациенти със захарен диабет тип 2. Глюкотоксичността играе ключова роля за апоптозата на бета-клетките в панкреаса, развитието на диабетните усложнения и прогресията на захарния диабет. Възможните механизми за бета-клетъчната глюкотоксичност включват бета-клетъчна свръхстимулация, оксидативен стрес, образуване на

крайни продукти на неензимното гликиране, активация на хексозаминовия път, активация на протеинкиназа С, възпаление и хипоксия [Bensellam M. 2012; Poitout V. 2006]. **Тиоредоксин-взаимодействащият протеин (Thioredoxin-interacting protein - TXNIP)** е един от медиаторите на индуцираната от оксидативния стрес бета-клетъчна глюкотоксичност [Chen J. 2008; Osowski C. 2012]. TXNIP индуцира бета-клетъчна апоптоза, докато дефицитът му е протективен по отношение развитието на тип 1 и тип 2 захарен диабет. Има все повече данни, че TXNIP играе ключова роля за прогресията на захарния диабет и хроничните му усложнения [Singh L. 2013]. При пациенти със захарен диабет нивата му са повишени в редица тъкани, включително и в ретината, където играе ключова роля за оксидативния стрес и възпалението [Devi T. 2012; 2013; Bixler G. 2011]. При изследваните от нас пациенти подобно на други проучвания [Zhao Y. 2015] установихме по-високи нива на TXNIP при пациентите с предиабет в сравнение с контролите без въглехидратни нарушения и сигнификантна корелация на този показател с НОМА индекса, което отразява ролята на инсулиновата резистентност и граничната хипергликемия за прогресията към захарен диабет. Впоследствие други автори посочват, че нивата на TXNIP имат сигнификантна предиктивна стойност за наличие на предиабет, с което потвърждават резултатите от нашето проучване [Xie X. 2021]. Подобно на останалите показатели за оксидативен стрес отново не открихме значима връзка с показателите за микро- и макроваскуларни усложнения, независимо че в експериментални проучвания при опитни животни се установява че TXNIP е свързан с предиабетната невропатия и че инхибирането му води до нейното подобрене [Xu L. 2019]. За пръв път в световен мащаб демонстрирахме, че изходните нива на TXNIP имат отношение към риска от прогресия към захарен диабет при пациенти със затлъстяване, което не е изненадващо като се има предвид установената му патогенетична роля за прогресията на захарния диабет и неговите усложнения.

Докато хипергликемията представлява ключов фактор в развитието на микроваскуларните диабетни усложнения, тя е само един от множеството фактори, свързани с развитието на макроваскуларни усложнения. Хипергликемията индуцира съдова увреда чрез повишения интрацелуларен оксидативен стрес, който обхваща четири основни механизма – полиолов път,

формирани на **крайни продукти на неензимното гликиране (AGEs)**, пътищата на протеинкиназа C - диацилглицерол и хексозаминовия път. AGEs се образуват в резултат на продължителна хипергликемия чрез неензимна реакция между глюкозни остатъци и аминови групи на протеини, липиди или нуклеинови киселини [Dayer D. 1991; Stern D. 2002; Takeuchi M 2009], което води до необратими структурни промени в тях. Едни от най-добре проучените AGEs при пациенти с диабет са карбоксиметиллизин, карбоксиетиллизин и пентозидин, които служат като маркери за формирането и акумулирането на AGEs [Ghanem A. 2011].

На молекулярно ниво AGEs, вкл. пентозидин могат да индуцират оксидативен стрес и ендотелна дисфункция [Basta G. 2004], както и да индуцират експресията на някои растежни фактори [Yamagishi S. 1997]. В резултат на тези си свойства те са свързани с множество патологични състояния като стареене, артериална хипертония, бъбречна недостатъчност, захарен диабет, диабетна ретино- и нефропатия [Beisswenger P. 1993; Odetti P. 1992]. Образоването на AGEs и взаимодействието им със структурните протеини (тип 1 колаген и еластин) в екстрацелуларния матрикс на съдовата стена води до намаляване на съдовия комплайънс [Kass D. 2001]. Друг механизъм, по който AGEs могат да допринесат за атерогенезата, е чрез образуването на реактивни кислородни радикали (ROS) [Schmidt A. 1994]. Ролята на оксидативния стрес и ROS за развитието на атеросклероза е добре известна [Ruef J. 1999], а концентрациите на циркулиращите AGEs корелират с тежестта на коронарната болест на сърцето и неблагоприятните клинични резултати [Kilhovd B. 2005], като концентрациите им са повишени и при пациенти с коронарна болест без диабет [Kanauchi M. 2001].

Тъй като бъбрекът е основният елиминатор на пентозидин от циркулацията [Aso Y. 2004], не е изненадващо, че много проучвания установяват повишени нива на пентозидин при пациенти с изявена нефропатия или хронично бъбречно заболяване [Sugiyama S. 1998; Suliman M. 2003], като нивата му са особено високи при терминална бъбречна недостатъчност [Weiss M. 2000]. От друга страна, взаимодействието на AGEs със съответния рецептор допринася за мезангиалната активация и продукцията на трансформиращ фактор- β , което пък е свързано с развитието на микроалбуминурия и гломерулосклероза [Lieuw-A-Fa M. 2004]. Тези данни демонстрират, че бъбречното натрупване на AGE в резултат

на първично бъбречно заболяване може да отключи порочен кръг на задълбочаващо се бъбречно увреждане.

В ретиналните кръвоносни съдове, в серума и стъкловидното тяло при пациенти с диабет са установени повишени нива на AGEs, които корелират с тежестта на диабетната ретинопатия [Goh S. 2008; Stitt A. 2001]. Нивата на пентозидин се оказват независима детерминанта на наличието на диабетна ретинопатия, артериална хипертония и хиперлипидемия. Освен това той се повишава с напредване на микроангиопатията.

AGEs повлияват микроваскуларната хомеостаза чрез взаимодействието си с *рецептора за крайни продукти на неензимното гликиране (RAGE)* [Kalea A. 2009]. Има множество данни, които поддържат теорията, че това взаимодействие участва в развитието на микроваскуларни усложнения на захарния диабет [Kankova K. 2001; Hudson B. 2002]. Серумните нива на (RAGE) са изследвани и като предиктивни маркери за риска от коронарна болест на сърцето при пациенти с диабет тип 2 [Colhoun H. 2011] и като показател, свързан с дебелината на интима медиа при пациенти със захарен диабет тип 1 [Katakami N. 2005]. Взаимодействието на AGEs с клетъчния им рецептор RAGE играе важна роля в патогенезата на диабетните усложнения чрез индуциране на повишена експресия на адхезионни молекули, вкл. съдова клетъчна адхезионна молекула -1 (VCAM-1) и интрацелуларна адхезионна молекула -1 (ICAM-1), както и чрез повишаване на съдовия пермеабилитет и генериране на прокоагулантни тъканни фактори [Schmidt A. 2000]. Редица данни поддържат важната роля, която играе RAGE за развитието на атеросклероза и нестабилността на атеросклеротичните плаки. Анализ на каротидни и коронарни плаки от пациенти със и без диабет показва, че при пациенти с диабет атеросклеротичните плаки се характеризират с по-изразена експресия на RAGE в сравнение с недиабетици [Cipollone F. 2003]. Освен това експресията на RAGE от възпалителните клетки, инфилтриращи атеросклеротичните плаки зависи от гликемичния контрол при пациентите с диабет. В обобщение може да се каже, че активацията на RAGE играе ключова роля в патогенезата на атеросклерозата и атеротромбозата при пациентите с диабет чрез индуциране на оксидативен стрес, про-инфламаторно състояние, повишена експресия на адхезионни молекули и неоинтимална пролиферация [Lindsey J. 2009].

Разтворимата форма на RAGE (sRAGE) е лишена от трансмембрания си домейн и наскоро е идентифицирана като инхибитор на медираните от AGE-RAGE патологични реакции [Kalousova M. 2007]. Биологичната роля на sRAGE не е достатъчно добре изяснена, но се смята, че той оперира като конкурентен инхибитор на взаимодействието лиганд- RAGE. Освен това sRAGE може да служи като scavenger-рецептор за циркулиращи AGEs и други лиганди за RAGE [Malherbe P. 1999]. sRAGE се оказва протективен фактор по отношение на микросъдовата увреда при пациенти със ЗД2 [Grossin N. 2008]. Отношението sRAGE/пентозидин е по-ниско при пациенти с диабет и диабетна ретинопатия в сравнение с тези без ретинопатия [Ng Z. 2013]. Освен това, пациентите с пролиферативна ретинопатия имат значимо по-високи нива на пентозидин, sRAGE и ниско отношение sRAGE/пентозидин в сравнение с диабетичите с непролиферативна ретинопатия. Според авторите на това проучване отношението sRAGE/пентозидин може да служи като маркер за риска от диабетна ретинопатия, както и за предсказване на тежестта ѝ.

До момента има сравнително малко проучвания, които изследват ролята на sRAGE за развитието на атеросклеротичния процес при хора. При пациенти на средна възраст без диабет плазмените нива на sRAGE са по-ниски при наличие на коронарна болест на сърцето [Falcone C. 2005]. Друго проучване демонстрира обратна зависимост между нивата на sRAGE и тези на гликирания хемоглобин [Katakami N. 2006]. Оказва се също така, че sRAGE има подчертана връзка с някои от компонентите на метаболитния синдром, вкл. индекса на телесната маса и инсулиновата резистентност [Koyama H. 2005]. Подобно на други проучвания ние не установихме значима разлика в нивата на sRAGE между пациентите със и без предиабет, нито корелация с маркерите за инсулинова резистентност [Biswas S. 2015; Di Pino A. 2016; Guclu M. 2016], въпреки данните за значима негативна корелация с индексите за висцерален адипозитет [Guclu M. 2016]. Други обаче демонстрират по-ниски нива на sRAGE при пациенти с предиабет и новооткрит захарен диабет в сравнение с контроли [Huang M. 2015; Wang Y. 2018]. Възможните причини за тези различия могат да бъдат свързани с това, че ролята на хипергликемията и формирането на RAGE в тези ранни етапи на въглехидратните нарушения са вариабилни и са налице множество други допълнителни фактори като метаболитен синдром, хронично възпаление, инсулинова резистентност и др. Интересна находка беше значимата разлика в нивата на sRAGE между пациенти

с и без артериална хипертония. Подобни резултати се установяват пациенти с обструктивна сънна апнея без захарен диабет, при които е демонстрирана връзка между RAGE, но не и sRAGE и артериалното налягане [Cai W. 2015]. В анализа на нашите резултати умишлено не бяха включени пациенти с новооткрит захарен диабет, тъй като диабетът нерядко се диагностицира след дълъг период на нелекувана хипергликемия, което може значимо да повлияе нивата на RAGE и свързаното с тях развитие на диабетни усложнения.

Първоначално се е смятало, че единствените регулатори на фосфорната хомеостаза са вит. D и паратироидния хормон (PTH). След откриването на FGF23 и Klotho вече се знае, че те участват в тази хомеостаза, формирайки единна **костно-бъбречно-ендокринна ос** [Kuro M. 2008; Kurosu H. 2005]. Установени са 23 молекули във фамилията на фибробластните растежни фактори (Fibroblast growth factors - FGFs), имащи митогенни и метаболитни функции в организма. Повечето са с аутокринно и паракринно действие, за разлика от FGF19, 21 и 23, които действат като същински хормони [Correa J. 2012; Kuro M. 2008]. Ролята на витамин D, FGF23 и Klotho в костния метаболизъм и патогенезата на остеопорозата е добре известна. Скорошни данни показват обаче, че те могат да бъдат свързани и с някои съдови и метаболитни нарушения, особено при пациенти с хронични бъбречни заболявания.

Дефицитът на витамин D е доказан рисков фактор за развитие на захарен диабет както тип 1 [Hyyppönen E. 2001], така и тип 2 [Pittas A. 2010; Scragg R. 2004; Liu E. 2010], докато по-високите му нива и заместителното лечение са протективни [Mitri J. 2011]. Скорошен мета-анализ демонстрира, че индивиди в най-високия тертил на серумния витамин D имат по-нисък риск за развитие на метаболитен синдром $OR=0.86$ (95 % CI 0.80, 0.92) и захарен диабет $OR=0.81$ (95 % CI, 0.71, 0.92) [Khan H. 2013]. Данните за връзката между нивата на витамин D и предиабета обаче не са еднозначни. Някои проучвания установяват сходни нива на 25(OH)D при пациенти с предиабет и контроли и че само дефицитът на витамин D в комбинация с повишени нива на паратхормон са свързани с дисгликемия при възрастни пациенти [Karras S. 2018], докато други демонстрират по-ниски нива на 25(OH)D при пациенти с предиабет в сравнение с контроли [Banerjee A. 2017; Kwon H. 2016]. Все пак витамин D дефицитът изглежда свързан с инсулиновата резистентност при пациенти с предиабет [Banerjee A. 2017; Dutta D. 2013], но не и при

нормогликемични пациенти [Al Masri M. 2017]. В нашето проучване ние установихме само тенденция към по-ниски нива на 25(ОН)Д при пациенти с предиабет, но не и връзка с инсулиновата резистентност. Наскоро при пациенти със СПЯ показахме също така, че жените със затлъстяване и СПЯ имат по ниски нива от тези бе затлъстяване [Tsakova A. 2012]. Не установихме обаче корелация с показателите на глюкозния метаболизъм, въпреки че пациентките с оптимални нива на витамин Д имаха значимо по-ниска честота на инсулинова резистентност в сравнение с тези с недостатъчност и дефицит. Точният механизъм, по който витамин Д влияе на глюкозната хомеостаза и инсулиновата резистентност не е напълно изяснен, но се смята, че той е свързан с бета-клетъчната функция и инсулиновата секреция, интрацелуларните нива на калция и пострецепторната инсулинова сигнализация или автокринната/паракринната роля на витамин Д в таргетните тъкани [Alvarez J. 2010].

FGF23 е фосфатуричен хормон, който намалява броя на натриево-фосфатния котранспортер 2а (NaPi-2а) върху мембраната на проксималните бъбречни тубули. Освен това потиска синтезата и стимулира деградацията на 1,25-dihydroxyvitaminD₃, което намалява чревната фосфатна абсорбция. Обратно, 1,25-dihydroxyvitaminD₃ положително регулира генната експресия на *FGF23* и затваря негативната обратна връзка [Kuro M. 2010]. *FGF-23* осъществява своите ефекти чрез свързване със своите рецептори (*FGF-R*) по повърхността на таргетните тъкани, в присъствие на мембрания протеин *Klotho*, действащ като ко-рецептор [Urakawa I. 2006]. Доказано е, че хиперфосфатемията е централен компонент в напредването на хроничните бъбречни заболявания, а епидемиологични данни категорично я свързват със сърдечно-съдовата болестност [Correa J. 2012]. При хората е установено, че *FGF23* е повишен при хронична бъбречна недостатъчност, където независимо се асоциира с повишена болестност и смъртност [Gutierrez O. 2008; Mitani H. 2002]. Дори високо нормалните нива на *FGF23* се асоциират с нарушена съдова реактивност и увеличена артериална ригидност. Анализите от *TheHeartandSoulStudy* при 833 пациенти с ИБС, проследени 6 години показват, че по-високите нива на *FGF23* се асоциират с 2 пъти по-висока смъртност и сърдечно съдови събития [Correa J. 2013; Garimella P. 2014; Jovanovich A. 2013]. По тази причина повишените нива на *FGF23* се смятат за рисков фактор за повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност не само при пациенти с напреднало хронично бъбречно заболяване [Gutierrez O. 2008;

Kendrick J. 2011; Titan S. 2011], но и при по-ранните фази на ХБЗ, както и в общата популация [Ix J. 2010], независимо от нивата на калций, фосфор и витамин Д. Данните за връзката между FGF23 и нарушенията в глюкозната обмяна са малко. В едно скорошно проучване е установено, че при пациенти с витамин Д дефицит и въглехидратни нарушения пероралното обременяване с глюкоза води до намалени нива на FGF23, докато хранителният режим, водещ до повишаване на FGF23 не е свързан с промени в нивата на кръвната захар или серумния инсулин [Ursem S. 2018]. Повечето проучвания показват повишени нива на FGF23 при пациенти със захарен диабет тип 2 [Wahl P. 2012; Vervloet M. 2012]., както и при родственици от първа линия на пациенти с диабет [Schoppet M. 2012; Hu X. 2016]. Няма много данни обаче за нивата на FGF23 в ранните етапи на глюкозната дисрегулация (инсулинова резистентност и предиабет). Нашите данни за пръв път демонстрират значимо по-високи нива на FGF23 при пациенти с предиабет в сравнение с нормогликемични контроли със сходни възраст, ИТМ и сърдечно-съдови рискови фактори. Нивата му бяха по-високи и при пациенти с инсулинова резистентност в сравнение с тези без, но корелираха само с кръвната захар на гладно, но не и с показателите за инсулинова резистентност. Това предполага, че **основният фактор, свързан с повишението на FGF23 е повишената кръвна захар**. Едно скорошно експериментално проучване обаче показва, че инсулиновата сигнализация и активността на симпатиковата нервна система имат отношение към продукцията на FGF23 [Fajol A. 2016]. Възможно е ранните нарушения в глюкозната хомеостаза да имат сходен със захарен диабет тип 2 механизъм на повишение на FGF23. Това се поддържа донякъде и от факта, че повишени нива се установяват и при роднини на пациенти с диабет.

„*Klotho*” е първоначално е идентифициран като супресорен на стареенето ген, откъдето идва и името му на древногръцката богиня на живота. Експресиран е предимно в бъбреците, паращитовидните жлези и някои региони на мозъка. Установено е, че *Klotho*^{-/-} миши модели демонстрират скъсена продължителност на живота и бързо остаряване – кожна атрофия, саркопения, остеопения, инфертилитет, наред с хиперфосфатемия и съдови калцификации. Обратно свръхекспресията на *Klotho* при мишки удължава продължителността на живота им с 20-30%. Генът *Klotho* кодира трансмембранен протеин от 1014 аминокиселини при мишки (1012 при хора), чиято последователност има високо сходство с фамилията на 1 гликозидазите [KuroM. 1997; Kurosu H. 2005]. Ролята на

Klotho във фосфатната регулация е екстензивно проучена, но ролята му в метаболизма не е уточнена [Kuro M. 2010].

Съвременни изпитвания при животни показват, че Klotho действа като ренопротективен фактор [Heine G. 2012; Kendrick J.2011]. Въпреки че механизмите не са установени, свръхекспресията на Klotho превантира напредването на болестта при миши модели с бъбречни увреждания. Установено е, че експресията на Klotho е даунрегулирана от angiotensin II и ъпрегулирана от peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) агонистите и 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ [Liu J. 2014; Mitani H.2002; Zhang H. 2008]. Вероятно ренопротективната роля на инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим и на тиазолидиндионите отчасти се дължи на тяхната способност да увеличат или съхранят експресията на Klotho в бъбреците [Udell J. 2014]. Освен това ниските серумни нива на витамин D, причинени от повишение на FGF23 води до понижена Klotho експресия. В този смисъл ползата от субституцията с витамин D, отчасти се дължи на прекъсване на описания порочен цикъл [Nakatani T. 2009; Tsujikawa H. 2003].

Някои клинични проучвания установяват даун-регулация на Klotho при пациенти с нарушена гликемия на гладно, абдоминален обезитет или захарен диабет тип 2 [Zhang L. 2018]. Серумните нива на Klotho се оказват също така позитивно свързани с гломерулната филтрация и негативно с отношението албумин/креатинин в урината, серумния креатинин кръвната захар [Miyachi H. 2004]. В изследваната от нас популация обаче ние не установихме връзка между нивата на Klotho и кръвната захар, инсулиновата чувствителност, гликемичния статус и бъбречната функция, въпреки тенденцията към малко по-ниски серумни нива при пациентите с предиабет, докато отношението FGF-23/Klotho показва сигнификантна корелация с кръвната захар на гладно.

Трябва да се имат предвид обаче противоположните промени, които се наблюдават в експресията на Klotho в мастната тъкан и черния дроб при предиабет и захарен диабет тип 2 – докато нивата на Klotho са значително намалени в подкожната и висцералната мастна тъкан при пациенти със затлъстяване, то тези в черния дроб заедно с FGFR1 и FGFR3 са значително повишени. Допълнително е налице връзка между дисрегулацията на оста FGF23/Klotho при пациенти със захарен диабет и промените в клетъчния растеж, оксидативния стрес и съдовото възпаление, което може да бъде свързано с

процесите на стареене, съдовата увреда и възрастово обусловените сърдечно-съдови заболявания [Jia G. 2019].

Редица проучвания показват, че Klotho – експресията в бъбреците на пациенти с диабет и съхранена бъбречна функция е сигнификантно по-ниска отколкото при недиабетици. Това внушава хипотезата, че намалената експресия на Klotho може би е ранен белег за диабетна нефропатия и микроваскуларни усложнения при хората с диабет [Asai O. 2012; Seiler S. 2012]. Дефицитът на Klotho в циркулацията и намалената експресия на Klotho в ендотелните клетки на гломерула и епителните клетки в бъбречните тубули са тясно свързани със съдово възпаление, оксидативен стрес и структурни нарушения в бъбреците, вкл. фиброза, сходни с тези при диабетна нефропатия [Cai Y. 2019]. Промените в оста FGF-23/Klotho/FGFR1 се оказват силен предиктор на бъбречната фиброза независимо от глюкозната хомеостаза и липидния профил при пациенти със захарен диабет [Jia G. 2019], свързани са с риска от сърдечно-съдови усложнения [Ix J. 2019; Sharma S. 2019], диабетно стъпало [Donate-Correa J. 2019] и ендотелна дисфункция при пациенти с предиабет и захарен диабет [Tuzun D. 2018; Keles N. 2015]. Поради факта, че включените от нас пациенти са с много ранни нарушения във въглехидратната обмяна и с нормална бъбречна функция, ние не установихме връзка между FGF-23/Klotho и показателите за микро- и макроваскуларни усложнения.

Остеопротегеринът (ОПГ) е разтворим гликопротеин, участващ в костния метаболизъм. ОПГ, също така, е открит в други тъкани, като няколко проучвания показват, че се експресира и в съдовата гладка мускулатура [Zhang J. 2002]. Поради това, той е замесен в различни патогенетични механизми на възпалението и също така свързан с тип 2 захарен диабет [Venuraju S. 2010]. Повишени нива на ОПГ са наблюдавани при пациенти с диабет и лош метаболитен контрол [Jono S. 2002]. При постменопаузални жени с предиабет и захарен диабет се установяват по-високи нива на ОПГ в сравнение с контроли [Duan P. 2017], като възрастта на НОМА индексът се оказват независими предиктори на нивата му. Тези резултати се потвърждават и в други проучвания, където се установява и значителна позитивна корелация между ОПГ и sRANKL [Bilgir O. 2018].

Активиране на RANKL системата не се наблюдава при нормални условия, но може да се наблюдава в зони на вкалцяване (например на атеросклеротични плаки). ОПГ и RANKL са важни регулатори на минералния метаболизъм както в

костите, така и в съдовата стена. Поради тези причини, остеопротегеринът е определен като маркер за субклинична атеросклероза и ендотелна дисфункция при пациенти със захарен диабет тип 2 [Augoulea A. 2013]. Освен това ОПГ се явява независим рисков фактор за микроалбуминурия [Niu Y. 2015]. Ние обаче не установихме връзка между нивата на остеопротегерина, нарушенията във въглехидратната обмяна и наличието на микро- и макроваскуларни усложнения.

В последното десетилетие има повишен интерес към **мастната тъкан като ендокринен орган, който секретира голям брой цитокини и биоактивни медиатори**, които играят важна роля в инсулиновата чувствителност, възпалението, коагулацията и в крайна сметка – атеросклерозата [Fantuzzi G. 2007]. При пациенти със затлъстяване адипоцитите са по-големи, което ги прави резистентни на свойството на инсулина да потиска липолизата, особено във висцералната или дълбоката подкожна мастна тъкан. Това води до засилено освобождаване и повишаване на плазмените нива на свободните мастни киселини (СМК) и глицерола, които задълбочават инсулиновата резистентност в мускулите и черния дроб [Boden G. 1997]. Освобождаването на СМК от адипоцитите в резултат на засилената липолиза може да допринесе за инсулиновата резистентност чрез потискане на глюкозния транспорт и фосфорилиране, последвано от намалено разграждане на глюкозата и синтеза на гликоген, повишена секреция на аполипопротеин В, и повишена активност на чернодробната липаза [Steinberg H. 1996].

Паралелно със засилената липолиза, адипоцитите са източник на редица циркулиращи в кръвта хормони (**адипокини**), цитокини и метаболити. Освен класическите лептин, адипонектин и резистин, напоследък са идентифицирани някои нови адипокини, освобождавани от мастната тъкан, които могат да имат отношение към инсулиновата резистентност и повишения риск при пациенти с въглехидратни нарушения.

Хемерин представлява сравнително скоро идентифициран адипокин, който регулира матurationта и метаболитните функции на адипоцитите, както и глюкозния метаболизъм в черния дроб и скелетните мускули. Освен това той участва в регулацията имунната система и възпалението. Това предполага, че хемеринът може да има отношение към връзката между хроничното възпаление,

затлъстяването и свързаните с него нарушения като захарния диабет тип 2 и сърдечно-съдовите заболявания [Ernst M. 2010]. In vitro проучвания демонстрират проапоптотична, проинфламаторна и пролиферативна роля на хемерина в човешки съдови клетки [Neves K. 2015]. Установено е, че повишените нива на хемерин са свързани с ендотелна дисфункция и ранна атеросклероза при пациенти с есенциална хипертония [Gu P. 2015]. При наличие на коронарна болест на сърцето, нестабилна ангина и остър миокарден инфаркт се установяват по-високи нива на хемерин в сравнение с контроли [Liang Z. 2015; Aksan G. 2014]. Експресията на хемерин и плазмените му нива се оказват повишени при наличие на затлъстяване, независимо от степента на глюкозен толеранс [Catalán V. 2015], докато в други проучвания нивата на хемерина са по-високи при новооткрит захарен диабет в сравнение с контроли [Fatima S. 2015]. Един мета-анализ демонстрира връзка на хемерина с показателите на затлъстяване (ИТМ, обиколка на талията, процент мастна тъкан и отношение талия/ханш), инсулинова резистентност (инсулин на гладно и НОМА-индекс), липидния профил (LDL-C, HDL-C), систолно и диастолно артериално налягане и кръвна захар на 120 минута от ОГТТ, но не и с гликерания хемоглобин и кръвната захар на гладно [Li Y. 2014]. При пациенти с предиабет и захарен диабет хемеринът не се оказва добър предиктивен маркер за атеросклероза, но корелира добре с компонентите на метаболияния синдром, особено при болните с диабет [Aydin K. 2016]. В нашата студия установихме единствено слаба корелация на серумния хемерин с гликерания хемоглобин. Същевременно, серумния хемерин се оказва добър предиктор за дислипидемия в изследваната от нас популация пациенти.

Оментин -1 е 38 kDa адипокин, който се секретира предимно от висцералната мастна тъкан и в по-малка степен от подкожната [Schaffler A. 2005; Yang R. 2006]. Нивата на оментин-1 и генната му експресия във висцералната мастна тъкан са понижени при затлъстяване и синдром на поликистозните яйчници [de Souza Batista SM. 2007; Tan B. 2008]. In vitro експерименти демонстрират, че приложението на рекомбиннатен оментин-1 повишава инсулин-стимулирания глюкозен захват в човешки подкожни и висцерални адипоцити [Yang R. 2006]. В нашата студия установихме, че серумният оментин е статистически значимо по-висок при лицата с инсулинова резистентност. Това потвърждава потенциалната му връзка с патогенезата на това състояние. Освен това, оментин-1 модулира съдовата функция и потиска експресията на циклооксигеназа-2и активацията на c-jun N-

terminal kinase (JNK) в цитокин-стимулирани ендотелни клетки [Yamawaki H. 2010; 2011]. Shibata и сътр. докладват, че намалените плазмени нива на оментин-1 имат предиктивна стойност за риска от коронарна болест на сърцето [Shibata R. 2011], като се счита, че той има протективна роля за развитието на атеросклерозата [Yoo H. 2011] и модулира развитието на миокардната хипертрофия [Matsuo K. 2015]. Ниските нива на оментин-1 са свързани с по-лоша сърдечно-съдова прогноза при пациенти със сърдечна недостатъчност [Narumi T. 2014]. В нашата студия серумният оментин корелираше позитивно единствено със систолното артериално налягане. Според някои проучвания при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет нивата на оментин-1 са по-ниски в сравнение с контроли [Pan H. Y 2010; Akour A. 2017], докато при други не се установява такава зависимост [Herder C. 2015]. Ние установихме негативна корелация на серумният оментин с гликирания хемоглобин в изследваната популация пациенти.

Васпин е адипокин, който се секретира от висцералната мастна тъкан и представлява серин-протеазен инхибитор с инсулин-очувствяващи свойства. При пациенти с коронарна болест на сърцето, стеноза на каротидните артерии и исхемичен мозъчен инсулт се установяват по-ниски серумни нива на васпин в сравнение с контроли [Kadoglou N. 2014; Kobat M. 2012; Aust G. 2009], въпреки че не се установява връзка с тежестта на атеросклерозата [Aust G. 2009], докато в други проучвания се демонстрира асоциация на нивата на васпина с тежестта на коронарната болест [Kadoglou N. 2011]. Връзката на васпина с нарушенията във въглехидратната обмяна е доста противоречива. Докато едни автори установяват по-ниски нива на васпин при захарен диабет [Jian W. 2014], други демонстрират повишени нива [Ye Y. 2009] или липса на зависимост между васпина и наличието на диабет [Feng R. 2011; Youn B. 2008]. При индивиди с нормален глюкозен толеранс циркулиращите нива на васпина показват значима корелация с индекса на телесната маса и инсулиновата чувствителност. Също така повишената физическа активност за период от 4 седмици води до значимо повишаване нивата му [Youn B. 2008]. В нашата студия установихме единствено позитивна асоциация на серумния васпин с гликирания хемоглобин на пациентите.

Висфатин, познат още като пре-В колония стимулиращ фактор 1(PBEF1), представлява адипокн, секретирани от висцералната и подкожната мастна тъкан,

костния мозък мускулите [Fukuhara A. 2004; Chen M. 2006]. Първоначално той е смятан за фактор, свързан с матурацията на стволовите клетки и активацията на В прекурсорните клетки [Samal B. 1994]. Напоследък става ясно, че висфатин също така участва в развитието на свързаната със затлъстяването инсулинова резистентност и захарния диабет тип 2 както в експериментални модели, така и при хора [Fukuhara A. 2004]. Нивата му са повишени при затлъстяване и захарен диабет [Chen M. 2006] и е установено, че той упражнява инсулин-миметични ефекти при изолирани моноцити и адипоцити и понижава нивата на кръвната захар при мишки [Fukuhara A. 2004]. В други проучвания обаче, нивата му не се различават между пациенти с въглехидратни нарушения (НГГ, НГТ и ЗД2) и такива без [Kamińska A. 2015]. Серумните нива на висфатин се оказват независим рисков фактор за развитие на атеросклероза и са повишени при пациенти с мозъчно-съдова болест и исхемичен мозъчен инсулт [Kong Q. 2014]. При пациенти с коронарна болест на сърцето и остър миокарден инфаркт се установява позитивна корелация между нивата на висфатина и нестабилните атеросклеротични плаки [Dahl T. 2007], като той се оказва независим прогностичен фактор за неблагоприятен изход при пациенти с ОМИ [Hung W. 2015].

Ретинол-свързващият протеин 4 (RBP4) е идентифициран като адипокин в животински модели преди доста години [Zovich D. 1992]. Експресията на RBP4 е повишена при експериментални животни и пациенти с инсулинова резистентност и ЗД2 [Yang Q. 2005; Graham T. 2006]. Според данните нарушеният глюкозен ъптейк от адипоцитите води до вторична системна инсулинова резистентност чрез секреция на RBP4. Така адипоцитите служат като глюкозен сензор и регулират инсулиновата чувствителност в целия организъм с помощта на секретираните от тях адипокини. При пациенти с нарушен глюкозен толеранс е установен повишен RBP4 в сравнение с контроли [Umeno A. 2015], като нивата му са свързани с риска от захарен диабет [Ram J. 2015]. В други проучвания обаче не се установяват разлики в нивата му между пациенти с въглехидратни нарушения и контроли [Horan A. 2019]. RBP4 показва значима връзка с класическите сърдечно-съдови рискови фактори, вкл. ИТМ, триглицеридите, HDL-хоелстерола, пикочната киселина и hsCRP и нивата му са по-високи при пациенти с коронарна болест и инсулинова резистентност в сравнение с такива без ИР и контроли [Li F. 2014]. Демонстрирано е също така, че RBP4 директно може да стимулира

оксидативната увреда на миокарда и да ускорява развитието на атеросклерозата [Wang J. 2015].

Иризинът е миокин, продукт на протеолиза от ензим, кодиран от гена FNDC5 [Bostrom P. 2012]. Иризинът се регулира от пероксизом-пролифератор активиран рецептор-коактиватор-1 и вероятно медира положителните ефекти на двигателната активност върху метаболизма, индуцирайки превръщането на кафява мастна тъкан от бяла такава и промотирайки термогенезата [Bostrom P. 2012]. При мишки, иризинът води до сигнификантно увеличение в енергийните загуби и подобряване на асоциираната със затлъстяването инсулинова резистентност. Тези ефекти са отчасти потвърдени и при хора [Timmons J. 2012]

В една студия, циркулиращите нива на иризин в кръвта корелират позитивно с ИТМ, плазмената гликемия на гладно и общия холестерол. Още повече, след бариатрична хирургия, нивата на иризина са били сигнификантно down-регулирани [Huh J. 2012]. Според авторите на проучването, тези корелации биха могли да показват компенсаторната роля на иризина във влошаването на инсулиновата чувствителност и глюкозния метаболизъм. Стимулацията на кафявите адипоцити е възможен терапевтичен метод за подобряване на метаболитния профил при пациенти с предиабет и рискови за развитие на диабет [Wu J. 2012]. Малко са данните в литературата по отношение на нивата на иризина при предиабетици, а също така и потенциалната връзка на тези нива с риска от развитие на микро и макроваскуларни усложнения при тази популация от индивиди.

За Резистин, който първоначално бе описан като адипоцит-специфичен хормон, сега се смята, че играе важна роля между затлъстяването, инсулиновата резистентност и захарен диабет тип 2 [Filkova, 2009]. Макар неговата експресия да бе ограничена до адипоцити, нови студии показаха високи нива на резистин в мононуклеарни левкоцити, макрофаги, слезката и костния мозък. Допълнителни данни показаха, че резистинът може да е съучастник и в други процеси отвъд дисгликемията като атеросклерозата, ССЗ, неалкохолната стеатозна болест и някои автоимунни заболявания [Jamaluddin, 2012]. В нашата студия установихме единствено позитивна асоциация на серумния резистин с гликирания хемоглобин и негативна с маркера за артериална ригидност – Augmentation index.

Адхезията на левкоцити към съдовата стена се счита за важна стъпка в образуването на атеросклеротичните плаки [Carter A. 1997]. Адхезионните молекули като вътреклетъчната адхезионна молекула-1 (ICAM-1), съдовата клетъчна адхезионна молекула-1 (VCAM-1) и ендотел-левкоцитната адхезионна молекула-1 (ELAM-1) играят важна роля за тази стъпка. Установено е, че излагането на съдовия ендотел на повишени нива на глюкозата води до засилване експресията на ICAM-1 *in vitro* [Baumgartner-Parzer S. 1995; Takami S. 1998]. Хипергликемията води до индуциране продукцията на свободни радикали и увеличава ендотелната експресия на IL-6, VCAM-1 и моноцит хемоатрактантен протеин (MCP-1) [Zhang L. 2003]. Установено е, че пациентите със захарен диабет тип 2 имат повишени нива на разтворими клетъчни адхезионни молекули (sICAM-1, sVCAM-1, sELAM-1) [Otsuki M. 1997; Matsumoto K. 2000]. Освен това, пациентите с диабет, които демонстрират микро- и макросъдови усложнения имат по-високи нива на oxLDL, MCP-1, ICAM-1 и VCAM-1 от тези без усложнения [Sozer V. 2014]. Повишената експресия на адхезионни молекули от ендотела в отговор на глюкозните нива корелират с нарушената синтеза на азотен окис (NO) [Sobrevia L. 1997] и ендотел завсисмата вазодилатация [Williams S. 1998]. Има сравнително малко данни в тази насока при пациенти с предиабетни състояния, като при юноши със затлъстяване и предиабет не се установяват повишени нива на ICAM-1 в сравнение с контроли [Burns S. 2014]. Ние също не установихме значима разлика в нивата на sICAM и sVCAM между двете групи, но подобно на други проучвания наблюдавахме лека тенденция към повишаване при пациентите с предиабет [Deera R. 2006], независимо от липсата на корелация с нивата на кръвната захар на гладно и след обременяване.

Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) е мощен ангиогенен цитокин, който стимулира пролиферацията, миграцията и оцеляването на ендотелните клетки. *In vivo* VEGF индуцира ангиогенезата и повишава NO-зависимата съдова релаксация и пермеабилитета на кръвоносните съдове, като играе централна роля в регулацията на васкулогенезата [Ferrara N. 2001]. Освен това повишената експресия на VEGF допринася за туморната прогресия и патогенезата на някои заболявания, които се характеризират с абнормна неоваскуларизация като ревматоидния артрит, псориазиса, диабетната микроангиопатия и сърдечно-съдовите заболявания [Ferrara N. 2002]. При пациенти със захарен диабет е

установено значимо повишение на нивата на VEGF в сравнение с контроли, като нивата са още по-високи при пациенти с микро- и макросъдови усложнения в сравнение с тези без усложнения. Нивата на VEGF са по-високи при диабетици с пролиферативна ретинопатия в сравнение с пациенти с непролиферативна ретинопатия. Освен това при подобряване на гликемичния контрол за период от 4 месеца се наблюдава значимо понижение на VEGF. VEGF показва значима корелация с възрастта на пациентите, давността на захарния диабет, систолното и диастолното артериално налягане, индекса на телесната маса, кръвната захар на гладно и постпрандиално, HbA1c, серумния креатинин, албуминурията, общия холестерол, LDL и тромбоцитния брой [Mahdy R. 2010].

CD40L (CD40 ligand) представлява трансмембранен протеин, структурно свързан с TNF- α (tumournecrosisfactor- α) [vanKooten C. 2000], който се експресира на повърхността на активираните тромбоцити [Henn V. 1998], откъдето може да се освободи разтворимата му форма **sCD40L (solubleCD40L)** [Aukrust P. 1999]. CD40L и неговият клетъчен рецептор CD40 участват в патогенезата на атеросклерозата. Активацията на CD40 по повърхността на човешки ендотелни и гладкомускулни и мононуклеарни клетки медира множество проатерогенни процеси *in vitro* [Schonbeck U. 2001; Lutgens E. 2002]. Както мембранно-свързаният, така и разтворимият CD40L се свързват с CD40, експресиран от съдовите клетки, което води до възпалителни и протромботични реакции [Lindmark E. 2000]. Взаимодействието между CD40L и CD40 върху ендотелните клетки в действителност предизвиква фенотипни промени, подобни на индуцираните от TNF- α – повишена експресия на адхезионни молекули и секреция на инфламаторни цитокини [Granger D. 2004]. Освен това sCD40L може да функционира като лиганд на тромбоцитния фибриноген рецепторен гликопротеин IIb/IIIa, като по този начин участва в стабилизацията на тромба и тромбоцитната активация [Prasad K. 2003]. По тази причина sCD40L вероятно е ключова молекула, която свързва възпалението с протромботичните състояния. Смята се, че повече от 95% от плазмения sCD40L е с тромбоцитен произход [Freedman J. 2003]. Повишените плазмени нива на sCD40L имат предиктивна стойност по отношение на тромботични инциденти и идентифицират привидно здрави индивиди, които са с най-висок риск от сърдечно-съдови инциденти [Schonbeck U. 2001; Novo S. 2005], както и тези пациенти с остър коронарен синдром с

риск от рецидивиращи сърдечно-съдови усложнения [Heeschen C. 2003; Varo N. 2003]. Нивата на sCD40L са повишени при пациенти с есенциална хипертония и микроалбуминурия в сравнение с пациенти с хипертония, но без микроалбуминурия и здрави контроли [Ferroni R. 2008], като се установява сигнификантна корелация с нивата на CRP. Установено е, че нивата му се повишават с възрастта и са по-високи при НГТ в сравнение с контроли с нормогликемия [Linna H. 2016] и при пациенти с предиабет и метаболитен синдром в сравнение с такива с предиабет без метаболитен синдром [Genc H. 2012]. Пациентите със захарен диабет също демонстрират по-високи нива на sCD40L в сравнение с недиабетици [Varo N. 2005]. Освен това тромбоцитите, изолирани от диабетици, освобождават по-големи количества sCD40L в отговор на стимулация с тромбин, както и при приложение на глюкоза. Подобно на PON1 при изследваните от нас пациенти установихме само тенденция за по-високи нива при наличие на предиабет и много по-силна връзка с инсулиновата резистентност.

Калистатинът е член на фамилията на серин протеазните инхибитори (SERPIN). Той е идентифициран за първи път като специфичен инхибитор на тъканния каликреин [Chao J. 1990]. Впоследствие се установяват и други негови функции като инхибиращ ефект върху ангиогенезата и туморния растеж [Miao R. 2002]. Подобно на други членове на SERPIN-фамилията калистатин се експресира не само в черния дроб, но също така и в сърцето, бъбреците, ретината, кръвоносните съдове и други клетъчни типове [Wolf W. 1999]. Широкото му разпространение предполага, че калистатин има множество различни функции като регулация на сърдечно-съдовата функция и развитието на кръвоносните съдове [Chao J. 2006], включително и в ретината. Циркулиращите нива на калистатин са повишени при пациенти със захарен диабет тип 1 и 2 с диабетни съдови усложнения [McBride J. 2014; Jenkins A. 2010]. Ние установихме значимо по-високи нива на калистатин при пациенти с предиабет в сравнение с такива с нормален глюкозен толеранс. Нямаше разлика обаче при пациенти с и без инсулинова резистентност. Това предполага, че основният фактор за повишените нива на калистатин в тази популация е свързан с хипергликемията, а не със степента на инсулинова чувствителност. Има данни, че калистатин играе

протективна роля срещу оксидативния стрес [Zhou S. 2015; Liu Y. 2012], съдова увреда [Gao L. 2014; Yin H. 2010] и развитите на съдови усложнения [Yiu W. 2016; Liu X. 2013], докато други автори предполагат, че повишените циркулиращи нива на антиангиогенни серпини при пациентите с диабет могат да допринасят за затрудненото заздравяване на раните чрез инхибиция на Wnt/ β -catenin сигнализацията [McBride J. 2014]. Можем да предполагаме, че повишените нива на калистатин, които установяваме при пациентите с предиабет са свързани с неблагоприятния ефект на повишените нива на кръвната захар върху съдовата система. Нашето проучване в тази насока е първото, което демонстрира повишени нива на калистатин при пациенти с предиабет, като демонстрира независимата роля на хипергликемията в тази популация.

Сиаловата киселина е важен компонент на клетъчните мембрани, играе роля на ко-фактор за много клетъчни рецептори, регулира съдовия прермеабилитет и корелира с остро-фазовите серумни протеини. Съдовият ендотел съдържа големи концентрации сиалова киселина, поради което обширната микроваскуларна увреда води до освобождаването ѝ в циркулацията и повишаване на серумните ѝ нива. От друга страна тъканната увреда в резултат на диабетните съдови усложнения стимулира локалната секреция на цитокини от макрофагите и ендотелните клетки. Това води до освобождаване на остро-фазови белтъци и сиалова киселина от черния дроб в циркулацията, което допълнително повишава нивата ѝ [Sabzwari M. 2006].

Нивата на сиалова киселина са повишени при пациенти със захарен диабет тип 2 [Nayak S. 2008] и са независимо свързани с риска от захарен диабет и свързани с диабета хоспитализации [Khalili P. 2014]. Плазмената концентрация на сиалова киселина е по-висока при пациенти със захарен диабет и диабетна нефропатия в сравнение с пациентите без диабетни усложнения и здравите контроли, като нивата ѝ корелират с гликирания хемоглобин [Kumar J. 2013] и някои сърдечно-съдови рискови фактори като артериалната хипертония и отношението талия/ханш [Nayak S. 2008].

Вазопресинът се свързва с различни рецептори, чрез които упражнява антидиуретични и антинатриуретични ефекти (VR2) и стимулира вазоконстрикцията (VR1) [Holmes C. 2004]. Освен тези добре известни действия,

AVP има и някои метаболитни ефекти – стимулира освобождаването на адренекортикотропен хормон (VR2), медира чернодробната глюконеогенеза и гликогенолиза (VR1a) и стимулира секрецията на глюкагон и инсулин от панкреаса (VR3). **Копептин** представлява C-терминалната част от прекурсора на вазопресина (AVP), която се секретира в еквимоларни количества заедно с AVP. Той е надежден сурогатен маркер за нивата на вазопресина [Morgenthaler N. 2006]. Нивата на копептин са свързани с наличие на с метаболитен синдром [Saleem U. 2009; Enhorning S. 2011] и повишен риск от развитие на захарен диабет тип 2, особено при жени [Enhorning S. 2011; Abbasi A. 2012]. Нивата му са повишени при пациенти със сърдечна недостатъчност [Gegenhuber A. 2007] и остър коронарен синдром [Reichlin T. 2009; Keller T. 2010] както при пациенти със, така и без захарен диабет [Mellbin L. 2010; Boertien W. 2013]. Копептин е свързан с общата смъртност и сърдечно-съдовите инциденти, както и с риска от инсулт и внезапна сърдечна смърт при пациенти със захарен диабет [Riphagen I. 2013; Fenske W. 2011]. При пациенти с остър коронарен синдром и новодиагностицирани въглехидратни нарушения нивата му са по-високи в сравнение с тези с нормогликемия и контроли и имат предиктивна стойност за риска от бъдещи сърдечно-съдови инциденти, общата и сърдечно-съдова смъртност [Smaradottir MI. 2017]. В други проучвания е копептинът показва обратна връзка с дебелината на интима медиа на общата каротидна артерия (IMT) при мъже и при пациенти с предиабет [Then C. 2013], докато при жени и пациенти със ЗД2 такава връзка не се установява. Ние не установихме връзка между нивата на копептина, въглехидратния статус и маркерите за мкро- и макроваскуларен риск.

Селенът е есенциален микроелемент при гръбначните. Докато ролята му за мозъчната функция [Schweizer U. 2004], фертилитета [Boitani C. 2008], имунната [Huang Z. 2012] и тиреоидната функция [Schomburg L. 2012] и превенцията на карциномите [Muecke R. 2010] е добре известна, връзката между селена и глюкозния метаболизъм е противоречива. Въпреки очакванията, че селенът може да има протективна роля за развитието на захарен диабет поради антиоксидантните и инсулиномиметичните си свойства [Roden M. 1995; Mueller A. 2006], през последните години редица епидемиологични проучвания показват, че повишеният прием на селен и високите му плазмени нива са възможен рисков фактор за развитие на захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром [Czernichow S. 2006; Bleys J. 2007;

Laclaustra M. 2009]. Има и проучвания обаче, които установяват намален риск от захарен диабет при висок прием на селен [Akbaraly T. 2010; Park K. 2012].

Плазмената концентрация на **селенопротеин Р (SeP)** е най-добрият маркер за селеновия статус [Meplan C. 2007]. SeP е ключов за хомеостазата на селена, тъй като контролира натрупването на селен в организма и преразпределението му от черния дроб в екстрахепаталните тъкани [Hill K. 2012]. SeP се кодира от SEPP1 гена и е секреторен протеин продуциран от черния дроб, който индуцира инсулинова резистентност. Редица проучвания демонстрират, че циркулиращите нива на SeP са свързани с нарушенията в глюкозния метаболизъм при хора [Yang S. 2011; Misu H. 2012]. Нивата на SeP и експресията на SEPP1 са повишени при тип 2 захарен диабет [Ishikura K. 2014] и предиабетни състояния в сравнение с контроли [Yang S. 2011]. Освен това пациентите с наднормено тегло и затлъстяване имат по-високи нива на SeP в сравнение с тези с нормално телесно тегло. Нашите данни също демонстрират по-високи плазмени концентрации на селен при пациентите с предиабет, без обаче резултатите да достигат статистическа значимост.

Установява се връзка между SeP и някои кардиометаболитни рискови фактори като индекса на телесната маса, обиколката на талията, систолното артериално налягане, нивата на триглицеридите, гликирания хемоглобин и маркерите за инсулинова резистентност. Нивата на SeP корелират с плазмената глюкоза на гладно при пациенти с тип 2 захарен диабет и показват обратна корелация с нивата на адипонектина [Misu H. 2012]. Ние обаче не установихме връзка с нивата на селен, SeP, въглехидратния статус и маркерите за микро- и макроваскуларен риск.

ОБОБЩЕНИЕ

Прогресията на въглехидратните нарушения обхваща дълъг период от време, включващ началната инсулинова резистентност с компенсаторна хиперинсулинемия, последвана от гранична хипергликемия (предиабет) до изявен захарен диабет, който може да остане недиагностициран и съответно нелекуван различно дълго време. Успоредно с влошаване на инсулиновата чувствителност и въглехидратния толеранс стартира и развитието на хроничните диабетни усложнения. В ранните етапи на дисгликемията те често нямат клинична изява, поради което е необходимо насочено изследване с помощта на високо-чувствителни методи, които да позволят своевременното им диагностициране. Нашите данни демонстрират наличие на значим микро- и макроваскуларен риск при пациентите с новооткрит захарен диабет, като от показателите за макроваскуларни усложнения единствено дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия показва връзка с въглехидратния статус на пациентите за разлика от индекса глезен/мишница и ендотелната дисфункция, докато микроваскуларните усложнения показват много по-ясна връзка с наличието на въглехидратни нарушения.

При изследваните от нас пациенти с предиабет установихме по-скоро с гранични нарушения и тенденция към повишени инструментални показатели за микро- и макроваскуларен риск. От друга страна обаче, при тях се наблюдаваха значимо повишени стойности на някои нови маркери за съдов риск (предимно свързани с възпалението и оксидативния стрес), показали в други проучвания предимно при захарен диабет връзка с микро- и макроваскуларните усложнения. Това предполага, че при пациентите с предиабет вече са започнали някои от патогенетичните процеси, които впоследствие водят до прогресия до клинично значими усложнения. Някои от тези маркери показаха ясна връзка с хипергликемията, докато други предимно с инсулиновата резистентност, което подчертава значението на двете нарушения за изявата на диабетни усложнения. Независимо че не е част от общоприетите критерии за въглехидратни нарушения, кръвната захар на 60 мин. от ОГТТ >8.5 ммол/л се оказва свързана с по-неблагоприятен кардиометаболитен рисков профил, по-голяма дебелина на интима медиа, ендотелна дисфункция и скорове за периферна и автономна

невропатия независимо от гликемичния статус. Подобни резултати наблюдавахме и по отношение на наличието на късен пик на инсулина в хода на ОГТТ (на 120 мин), който се оказва свързан с повишени маркери за висцерален адипозитет и по-значима хипергликемия, но не и с показателите за хронични диабетни усложнения.

Интерес от практическа гледна точка представлява идентификацията на два от комбинираните антропометрични маркери (VAI и LAP) като най-добри показатели за метаболитния и съдов риск при пациенти със затлъстяване. Допълнителната оценка на някои други коморбидности като неалкохолната стеатозна болест и обструктивната сънна апнея, които макар и много често, рядко се включват в рутинната клинична оценка при такива пациенти, даде възможност да бъде изяснена връзката им както с въглехидратните нарушения, така и със свързаните с тях съдови усложнения (най-вече автономна невропатия).

Проспективната част на проучването идентифицира гликемията в хода на ОГТТ, вкл. и кр. захар на 60 минута, в комбинация с дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия и нивата на TXNIP и MCP-1 като най-силни предиктори за риска от прогресия към захарен диабет тип 2.

Основното предимство на нашето изследване е свързано със съчетанието на инструментални и лабораторни методи за изследване на много широка гама от изявиите на микро- и макроваскуларните усложнения при едни и същи пациенти от целия континуум на ранните въглехидратни нарушения (затлъстяване, предиабет и захарен диабет) и съпоставянето им с някои нови маркери за съдов риск, което дава от една страна възможност за оценка на честотата на различните усложнения и връзката помежду им, както и за допълнително изясняване на ролята на хипергликемията и инсулиновата резистентност в механизмите на развитие и прогресия на диабетните усложнения.

ИЗВОДИ

1. От всички антропометрични показатели и индекси за висцерален адипозитет **VAI** показва **най-силна връзка с наличието на въглехидратни нарушения, чернодробна стеатоза, метаболитен синдром и степента на сърдечно-съдов риск.** От практическа гледна точка, въвеждането на този индекс в рутинната клинична практика, вкл. и доболничната помощ, може да подпомогне селектирането на рисковите индивиди, които следва да бъдат насочени за по-задълбочена оценка на въглехидратната обмяна и сърдечно-съдовия риск.
2. Независимо че не е част от общоприетите критерии за въглехидратни нарушения, **кръвната захар на 60 мин. от ОГТТ >8.5 ммол/л е свързана с по-неблагоприятен кардиометаболитен рисков профил, по-голяма дебелина на интима медиа, ендотелна дисфункция и скорове за периферна и автономна невропатия независимо от гликемичния статус.** По тази причина е уместно изследването на кр. захар на 60 мин. от ОГТТ да бъде рутинно включено и интерпретирано в оценката на въглехидратната обмяна с цел по-добра стратификация на риска както по отношение на въглехидратните нарушения, така и по отношение на сърдечно-съдовите заболявания и диабетните усложнения.
3. **Късният пик на серумния инсулин в хода на ОГТТ (на 120 минута) е свързан с по-висок риск от въглехидратни нарушения на фона на по-изразен висцерален адипозитет, но не и с по-висок риск от микро- и макроваскуларни усложнения**
4. От показателите за макроваскуларни усложнения **единствено IMT има връзка с въглехидратния статус на пациентите за разлика от AVI и ендотелната дисфункция, докато макроваскуларните усложнения показват много по-ясна връзка с наличието на въглехидратни нарушения и по-специално на захарен диабет**
5. Честотата на периферна и кардиална автономна невропатия се повишава прогресивно с влошаване на въглехидратните нарушения и корелира със степента на сърдечно-съдов риск, като **пробата с дълбоко дишане като най-чувствителна и със сравнително добра специфичност за установяване на кардиална автономна невропатия** и нормалните резултати на тази проба биха могли с голяма степен на сигурност да изключат наличието на КАН. От друга страна **изследването на судомоторната функция, което е значително по-бързо и по-малко трудоемко също има висока предиктивна стойност за наличието на КАН.**

6. Чернодробната стеатоза има **по-силна връзка с инсулиновата резистентност, отколкото с наличието на въглехидратни нарушения**; установихме и връзка с автономната невропатия, ИМТ, ендотелната дисфункция и микроалбуминурията.
7. Пациентите с въглехидратни нарушения имат значимо по-висока честота на сънна апнея и по-висок индекс на десатурация по време на сън, като **наличието на въглехидратни нарушения е свързано с двукратно повишен риск от ОСА (ODI>5) и трикратно от клинично значима ОСА, показана за неинвазивна вентилация (ODI>15)**. От друга страна пациентите с ОСА имат **по-висок риск от периферна и автономна невропатия и по-висок сърдечно съдов риск, независимо от гликемичния статус**.
8. Пациентите с предиабет имаха **повишени възпалителни маркери (IL-18 и MCP-1), маркери за оксидативен стрес (Peroxiredoxin 4 и TXNIP) и др. (FGF23, sCD40L и Kallistatin)**, но не и маркери за неензимно гликиране, клетъчни адхезионни молекули и вазоактивни растежни фактори, като **по-силна връзка с инсулиновата резистентност, отколкото с гликемията показаха PON-1 и sCD40L**. Независимо от това, **повечето от изследваните маркери не показаха връзка или значима предиктивна стойност за наличието на микро- или макроваскуларни усложнения с изключение на позитивната корелация между IL-18 и наличието на ендотелна дисфункция**.
9. Проспективната част на проучването идентифицира **гликемията в хода на ОГТТ, вкл. и кр. захар на 60 минута в комбинация с дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия и нивата на TXNIP и MCP-1 като най-силни предиктори за риска от прогресия към захарен диабет тип 2**.

СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ

Научно-теоретични

1. Установиха се повишени нива на някои нови маркери за съдов риск, свързани предимно с възпалението и оксидативния стрес при пациенти с предиабет в сравнение с нормогликемични контроли със затлъстяване
2. Установи се, че повишението на някои от маркерите за съдов риск (IL-18, MCP-1, Peroxiredoxin 4, TXNIP, Kallistatin) е свързано най-вече с гликемичния статус, докато на други (PON-1, CD40L) – по-скоро с наличието на инсулиновата резистентност, което допринася за изясняване патогенезата на ранните етапи от развитието на диабетните усложнения и ролята на хипергликемията и инсулиновата резистентност
3. Демонстрирана беше връзка между неалкохолната стеатозна болест от една страна и обструктивната сънна апнея от друга и наличието на автономна невропатия

Научно-практически

1. Идентифициране на VAI като най-силен предиктор на риска от въглехидратни нарушения, чернодробна стеатоза, метаболитен синдром и степента на сърдечно-съдов риск в сравнение с останалите антропометрични индекси за висцерален адипозитет
2. Идентифициране на кръвната захар на 60 мин от ОГТТ >8.5 ммол/л като значим рисков фактор за метаболитни нарушения, микро- и макроваскуларни усложнения, независимо от гликемичния статус
3. Идентифициране на късния пик на инсулина на 120 мин от ОГТТ като значим рисков фактор за въглехидратни нарушения

4. Идентифициране на пробата с дълбоко дишане като най-чувствителна и със сравнително добра специфичност за установяване на кардиална автономна невропатия, като нормалните резултати на тази проба биха могли с голяма степен на сигурност да изключат наличието на КАН
5. Демонстриране на висока предиктивна стойност на резултатите от изследването на судомоторната функция с помощта на SUDOSCAN за наличието на кардиална автономна невропатия, верифицирана с пробите на Юинг и вариабилност на сърдечната честота
6. Идентифициране на допълнителна предиктивна стойност дебелината на интима медиа в общата каротидна артерия и нивата на TXNIP и MCP-1 в комбинация с гликемията в хода на ОГТТ, вкл. и кр. захар на 60 минута от ОГТТ за риска от прогресия към захарен диабет тип 2

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

С ИМПАКТ ФАКТОР

1. **Gateva A**, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Soluble CD40L is associated with insulin resistance, but not with glucose tolerance in obese nondiabetic patients. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2016 Jul;122(3):161-5. IF=1,22
2. **Gateva A**, Assyov Y, Velikova Ts, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocrine Research* 2017 May;42(2):163-168. IF=1.518
3. Assyov Y, **Gateva A**, Tsakova A, Kamenov Z. Irisin in the glucose continuum. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016 Jan;124(1):22-7 IF=1.685
4. **Gateva A**, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum paraoxonase-1 levels are significantly decreased in the presence of insulin resistance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2016 Jul;124(7):444-7. IF=1.685
5. **Gateva A**, Assyov Y, Velikova Ts, Kamenov Z. Increased peroxiredoxin 4 levels in patients with prediabetes compared to normal glucose tolerance subjects. *Clinical endocrinology* 2016 Oct;85(4):551-5.. IF = 3.327
6. **Gateva A**, Assyov Y, Gatev Ts, Kamenov Z. Endothelial dysfunction and Intima media thickness are selectively related to the different carbohydrate disturbances across the glucose continuum. *Arch Physiol Biochem*. 2018 Jun 8:1-5. IF=2.11
7. **Gateva A**, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Prediabetes is characterized by higher FGF23 levels and higher prevalence of vitamin D deficiency compared to normal glucose tolerance subjects. *Hormone and metabolic research*. 2019 Feb;51(2):106-111, IF = 2.423
8. **Gateva A**, Kamenov Z, Karamfilova V, Assyov Y, Velikova T, El-Darawish Y, Okamura H. Higher levels of IL-18 in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic controls. *Archives of physiology and biochemistry*. *Arch Physiol Biochem*. 2020 Dec;126(5):449-452., IF=2.11
9. **Gateva A**, Y. Assyov, Z. Kamenov. Usefulness of different adiposity indexes for identification of metabolic disturbances in patients with obesity. *Archives of physiology and biochemistry*. IF=2.575

БЕЗ ИМПАКТ ФАКТОР

1. **Gateva A**, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Jan 15;34(1).
2. **Gateva A**, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2019 Jan - Feb;13(1):734-737
3. **Gateva A**, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum AGEs and sRAGE levels are not related to vascular complications in patients with prediabetes. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2019;13(2):1005-1010.
4. Иванова Р, З. Кунева, **А. Гатева**, З. Каменов, Д. Василев Ехокардиографска оценка на субклиничната левокамерна диастолна дисфункция при пациенти с диабет и предиабет –клинично приложение. *Съвременна медицина.* 2017; 61(2):55-62
5. **Гатева А**, Каменов З. Макроваскуларни усложнения при пациенти с предиабет. *Наука ендокринология.* 2019; 1(60):4-9
6. **Гатева А**, Каменов З. Микроваскуларни усложнения при пациенти с предиабет. *Наука ендокринология.* 2019; 1(60):11-15

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. **Гатева А**, Асьов Я, Каменов З. Дебелина на интима медиа на каротидната артерия при пациенти с нарушения във въглехидатната обмяна. Юбилеен национален конгрес “50 години Българско дружество по ендокринология”. Пловдив 8-10 октомври 2015 г.
2. **Гатева А**, Великова Ц, Каменов З. Пероксиредоксин 4 при пациенти с поликистозен овариален синдром и/или затлъстяване. Седма работна среща „Репродуктивна медицина – противоречия и консенсус“, 28-30 април 2017, Плевен
3. **Гатева А**, Асьов А, Цакова А, Каменов З. Повишени нива на thioredoxin interacting protein (TXNIP) при пациенти с предиабет в сравнение с нормогликемични контроли. ХІти национален конгрес по ендокринология, Пловдив 11-13 октомври, 2018

КНИГОПИС

- Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, Struck J, Schulte J, Hillege HL, van der Harst P, Peelen LM, Beulens JW, Stolk RP, Navis G, Bakker SJ. Peroxiredoxin 4, a novel circulating biomarker for oxidative stress and the risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *J Am Heart Assoc.* 2012 Oct;1(5):e002956.
- Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, et al. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1812–1818
- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, et al. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care.* 2011;34:2220–2224
- Abcouwer SF, Gardner TW. Diabetic Retinopathy: Loss of Neuroretinal Adaptation to the Diabetic Metabolic Environment. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1311:174–190
- Abdel-Daim MM, El-Tawil OS, Bungau SG and Atanasov AG: Applications of antioxidants in metabolic disorders and degenerative diseases: Mechanistic approach. *Oxid Med Cell Longev.* 2019(4179676)2019
- Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, DeFronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1650-1655
- Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, Tripathy D, DeFronzo RA. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study. *Diabetes* 2006;55:1430–1435
- Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 281–86
- Abdul-Ghani MA, Sabbah M, Kher J, Minuchin O, Vardi P, Raz I: Different contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction in overweight Israeli Arabs with IFG and IGT. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22:126–130
- Abdul-Ghani MA, Stern MP, Lyssenko V, et al. Minimal contribution of fasting hyperglycemia to the incidence of type 2 diabetes in subjects with normal 2-h plasma glucose. *Diabetes Care* 2010; 33:557–561
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1130-9
- Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo R, Stern M. Risk of progression to type 2 diabetes based on relationship between postload plasma glucose and fasting plasma glucose. *Diabetes Care* 2006; 29:1613–1618
- Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005_2006. *Am J Prev Med* 2011;40:11_7.
- Adams J.D et al. Elevated Glucose Concentrations 60 Minutes after an Oral Challenge in Subjects with Normal Glucose Tolerance Are Not Explained by the Rate of Meal-Derived Glucose Appearance. *Diabetes* 2018 Jul; 67(Supplement 1):
- Adderley NJ, Subramanian A, Toulis K et al. Obstructive Sleep Apnea, a Risk Factor for Cardiovascular and Microvascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes: Findings From a Population-Based Cohort Study. 2020 Aug;43(8):1868-1877
- Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R: Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143–156
- Aiello, R. J., Bourassa, P. A. K., Lindsey, S., Weng, W., Natoli, E., Rollins, B. J. and Milos, P. M. Monocyte chemoattractant protein-1 accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19, 1518–1525
- Akbaraly T.N., Arnaud J., Rayman M.P., Hininger-Favier I., Roussel A.M., Berr C., Fontbonne A. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: Results from the prospective epidemiology of vascular ageing study. *Nutr. Metabol.* 2010;7:21.
- Akour A, Kasabri V, Boulatova N, et al. Levels of metabolic markers in drug-naïve prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol.* 2017 Feb;54(2):163-170
- Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Association of serum chemerin levels with the severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Exp Med.* 2014 Dec 8;7(12):5461-8

- Al Masri M, Romain AJ, Boegner C, Maimoun L, Mariano-Goulart D, Attalin V, Leprieur E, Picandet M, Avignon A, Sultan A. Vitamin D status is not related to insulin resistance in different phenotypes of moderate obesity. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017; 42: 438–442
- Alaveras AE, Thomas SM, et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 2:71
- Alberti K, Eckel R, Grundy S, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail M, et al. Does visceral adiposity index signify early metabolic risk in children and adolescents?: Association with insulin resistance, adipokines, and subclinical inflammation. *Pediatr Res*. 2014;75:459-463
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Charalampidis P, Livadas S, Kollias A, Sabico SL, Chrousos GP. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013 Feb;43(2):183-9.
- Alessi MC, Peiretti F, Morange P, Henry M, Nalbome G, Juhan-Vague I. Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease, *Diabetes* 1997;46:860-7
- Algeffari MA. Painful Diabetic Peripheral Neuropathy among Saudi Diabetic Patients is Common but Under-recognized: Multicenter Cross-sectional study at primary health care setting. *J Family Community Med*. 2018;25(1):43-47
- Al-Heety QQ, Kasabri V, Akour A, Naffa R, Abu Rkhaya S. Cross-sectional correlates of paraoxonase 1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 in metabolic syndrome patients with and without diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2018 Jul 18;9(10):303-310
- Alonso-Fernandez A., F. Garcia-Rio, M. A. Arias et al., Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial, *Thorax*, vol. 64, no. 7, pp. 581–586, 2009
- Altin C, Sade L, Gezmis E, Ozen N, et al. Assessment of Subclinical Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Prediabetes. *Angiology*. 2016 Nov;67(10):961-969
- Altinova AE, Yetkin I, et al. Serum IL-18 levels in patients with type 1 diabetes: relations to metabolic control and microvascular complications. *Cytokine*. 2008 May;42(2):217-21
- Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 351385
- Alvarez-Buylla R, de Alvarez-Buylla ER. Carotid sinus receptors participate in glucose homeostasis. *Respir Physiol*. 1988;72:347– 59.
- Amato M, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 183.
- Amato M. C., C. Giordano, M. Galia et al., Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk, *Diabetes Care*, vol. 33, no. 4, pp. 920–922, 2010.
- Amato M. C., C. Giordano. Visceral Adiposity Index: An Indicator of Adipose Tissue Dysfunction. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2014, Article ID 730827
- American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *DiabetesCare* 1988; 11:592-597
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2021;44(Suppl 1)
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1235-41
- Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, et al. Nocturnal hypoxemia and severe obstructive sleep apnea are associated with incident type 2 diabetes in a population cohort of men. *J Clin Sleep Med*. 2015;11:609–14.
- Appleton SL, Vakulin A, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, Taylor AW. The association of obstructive sleep apnea (OSA) and nocturnal hypoxemia with the development of abnormal HbA1c in a population cohort of men without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:151–9.
- Arancibia C., et al., 2014. Evaluation of serum insulin levels after an oral glucose load for the diagnosis of insulin resistance. *Rev Med Chil*, 142(9):1106–1112.
- Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation* 2002;105:576-82.

- Archontogeorgis K., E. Nena, N. Papanas et al., "Vitamin D levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnoea syndrome," *Current Vascular Pharmacology*, vol. 16, no. 3, pp. 289–297, 2018.
- Asai O et al. Decreased renal alpha-klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 2012; 481:539.
- Ascaso J., et al., 2003. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*, 26(12):3320– 3325.
- Ascaso JF., et al., 2001. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in non diabetic population. *Med Clin (Barc)*,117:530–533
- Asghar O, Petropoulos IN, Alam U et al (2014) Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 37:2643–2646
- Aso Y, Okumura K-I, Takebayashi K, Wakabayashi S, Inukai T: Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intima-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26:2622–2627, 2003
- Assy N, Djibre A, Farah R et al. Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400
- Atkins RC, Polkinghorne KR, Briganti EM, et al. Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study. *Kidney Int Suppl.* 2004;92:S22–S24
- Augoulea A, Vrachnis N, Lambrinouadaki I, Dafopoulos K, Iliodromiti Z, Daniilidis A, Varras M, Alexandrou A, Deligeoroglou E, Creatsas G. Osteoprotegerin as a marker of atherosclerosis in diabetic patients. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:182060.
- Aukrust, P., Muller, F., Ueland, T. et al. Enhanced levels of soluble and membrane-bound CD40 ligand in patients with unstable angina. Possible reflection of T lymphocyte and platelet involvement in the pathogenesis of acute coronary syndromes. *Circulation* 1999; 100, 614–620
- Avci A, Demir K, Kaya Z, Marakoglu K, Ceylan E, Ekmekci AH, Yilmaz A, Demir A, Altunkeser BB. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in diabetic peripheral neuropathy. *Med Sci Monit.* 2014 Oct 29;20:2074-81
- Avlonitou, E., et al., 2012. Adherence to CPAP therapy improves quality of life and reduces symptoms among obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath.* 16 (2), 563–56
- Aydın K, Canpolat U, Akin Ş, Dural M, Karakaya J, Aytemir K, Özer N, Gürlek A. Chemerin is not associated with subclinical atherosclerosis markers in prediabetes and diabetes. *Anatol J Cardiol.* 2016 Oct;16(10):749-755.
- Balbinot LF, Canani LH, Robinson CC, Achaval M, Zaro MA (2012) Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Clinics (Sao Paulo)* 67:1419–1425
- Balkau B, Eschwege E, Papoz L, et al. Risk factors for early death in non-insulin dependent diabetes and men with known glucose tolerance status. *BMJ* 1993; 307:295–9
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 20, 2014, 7:1724-1745.
- Balletshofer B, Rittig K, Enderle M, Volk A, Maerke M, Pfohl M et al Disturbed flow-associated brachial artery dilation in glucose tolerant insulin resistant first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 41(Supl1) (1998), pp. A1212
- Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation.* 2000;101:1780–4.
- Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, et al. Pathophysiology and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Acta Diabetol* 2013; 50:1–20
- Banerjee A, Khemka VK, Roy D, Poddar J, Roy TKS, Karnam S. Role of serum adiponectin and vitamin d in prediabetes and diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2017; 41: 259–265
- Bansal D, Gudala K, Muthyala H, Esam HP, Nayakallu R, Bhansali A. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig.* 2014;5:714-21
- Bardini G, Dicembrini I, Cresci B, Rotella CM. Inflammation markers and metabolic characteristics of subjects with 1-h plasma glucose levels. *Diabetes Care.* 2010;33(2):411-413.
- Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation* 2007; 116: 151-157
- Bartnik, M. L. Ryd'en, R. Ferrari et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal*, 2004; vol. 25, no. 21, pp. 1880–1890
- Basta G, Schmidt AM and De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 582–592

- Baumgartner-Parzer SM, Wagner L, Pettermann M, Gessl A, Waldhausl W: Modulation by high glucose of adhesion molecules expression in cultured endothelial cells. *Diabetologia* 1995; 38:1367-1370
- Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Rad Biol Med* 2000; 28:1708–1716
- Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40:405-12
- Bays HE. Adiposopathy is “sick fat” a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2461–73.
- Becker D, Miller M. Presence of diabetic glomerulosclerosis in patients with hemochromatosis. *N Engl J Med* 1960; 263:367.
- Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., Tiribelli C. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. doi: 10.1186/1471-230X-6-33
- Beijers, H. J. et al. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 32, 1698–1703 (2009)
- Beisswenger PJ, Moore LL, Brinck-Johnsen T, et al. Increased collagen-linked pentosidine levels and advanced glycosylation end products in early diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1993; 92: 212–217
- Bek T, Hajari J, Jeppesen P. Graefes Interaction Between Flicker-Induced Vasodilatation and Pressure Autoregulation in Early Retinopathy of Type 2 Diabetes. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(5):763–769.
- Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. *Mol Genet Metab* 1998; 63(2):134-141
- Belfort R, Berria R, Suraamornkul S, Pratipranawatr T, et al. Discordant effects of a chronic physiological increase in plasma FFA on insulin signaling in healthy subjects with or without a family history of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287:E537– E546
- Bellavere F, Bosello G, Fedele D, Cardone C, Ferri M. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BRITISH MEDICAL JOURNAL* 1983; 287:61
- Bello-Chavolla OY, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D. et al. METS-IR, a novel score to evaluate insulin sensitivity, is predictive of visceral adiposity and incident type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2018 May;178(5):533-544
- Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(4).
- Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity: recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Nov 25;364(1-2):1-27.
- Bergamini CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati C. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Curr Pharm Des.* 2004;10(14):1611-26
- Berry C, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ, Norrie J. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. *Heart* 2008;94:296–304
- Bian K, Doursout M, Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10:304–310
- Biarnes M, Montolio M, Nacher V, Raurell M, Soler J, Montanya E. Beta-cell death and mass in syngeneically transplanted islets exposed to short- and long-term hyperglycemia. *Diabetes.* 2002;51(1):66–72
- Bilgir O, Yavuz M, Bilgir F, Akan OY, Bayindir AG, Calan M, Bozkaya G, Yuksel A. Relationship between insulin resistance, hs-CRP, and body fat and serum osteoprotegerin/RANKL in prediabetic patients. *Minerva Endocrinol.* 2018 Mar;43(1):19-26
- Bisogni, V., et al. The sympathetic nervous system and catecholamines metabolism in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* 2016; 8 (2), 243–254;
- Biswas E, A K Choudhury, M R Amin, M Khalequzzaman, et al. Visceral Adiposity Index Score is the Better Predictor of Clinical and Coronary Angiographic Severity Assessment than Other Adiposity Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2019 Apr;28(2):382-388.
- Biswas SK, Mohtarin S, Mudi SR, Anwar T, Banu L, Alam SM, Fariduddin M, Arslan MI. Relationship of soluble RAGE with insulin resistance and beta cell function during development of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2015;2015:150325
- Bixler GV, Vanguilder HD, Brucklacher RM, Kimball SR, Bronson SK, et al. Chronic insulin treatment of diabetes does not fully normalize alterations in the retinal transcriptome. *BMC Med Genomics.* 2011; 4:40
- Bjørklund G, Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition* 2017;33:311-21
- Blantz RC, Singh P. Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21: 297–303;
- Bleys J., Navas-Acien A., Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2007;30:829–834. doi: 10.2337/dc06-1726

- Bock G, DallaMan C, Campioni M, et al. Pathogenesis of Pre-Diabetes: Mechanisms of Fasting and Postprandial Hyperglycemia in People With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 2006; 55:3536–3549
- Boden G, Cheung P, Stein TP, Kresge K, Mozzoli M. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis. *Am J Physiol* 2002;283:E129.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3–10
- Boertien WE, Riphagen IJ, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with declining glomerular filtration in patients with diabetes mellitus (ZODIAC-33). *Diabetologia* 2013, 56: 1680–1688
- Boitani C., Puglisi R. Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008;636:65–73
- Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168–175
- Bongaerts BW, Rathmann W, Kowall B, et al. Postchallenge hyperglycemia is positively associated with diabetic polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care* 2012; 35:1891–1893
- Borel AL, Benhamou PY, Baguet JP, Halimi S, Levy P, Mallion JM, et al. High prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome in a type 1 diabetic adult population: a pilot study. *Diabet Med.* 2010;27:1328–9.
- Borrueal S, Moltó JF, Alpañés M, et al. Surrogate markers of visceral adiposity in young adults: waist circumference and body mass index are more accurate than waist hip ratio, model of adipose distribution and visceral adiposity index. *PLoS ONE.* 2014;9:e114112
- Bosch M, Lopez-Bermejo A, Vendrell J, Musri M, Ricart W, Fernandez-Real JM: Circulating IL-18 concentration is associated with insulin sensitivity and glucose tolerance through increased fat-free mass. *Diabetologia.* 2005, 48: 1841–1843
- Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.* 2012;481:463–468
- Botas P, Delgado E, Castano G, Diaz de Grenu C, Prieto J, Diaz-Cadorniga FJ: Comparison of the diagnostic criteria for diabetes mellitus, WHO-1985, ADA-1999 and WHO-1999 in the adult population of Asturias (Spain). *Diabet Med* 20:904–908, 2003
- Bottini P, Dottorini ML, Cristina Cordoni M, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 2003;22:654–60
- Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration.* 2008;75:265–71.
- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC et al (2005) Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28:956–962
- Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Mar;47(1):33-50
- Brehm A, Pfeiler G, Pacini G, et al. Relationship Between Serum Lipoprotein Ratios and Insulin Resistance in Obesity. *Clin Chem* 2004; 50:2316–2322
- Brownrigg JR, de Lusignan S, McGovern A, et al. Peripheral Neuropathy and the Risk of Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus. *Heart* 2014; 100:1837–1843
- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest,* 87 (1991), pp. 432-438
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 51:2796–803, 2002
- Budweiser, S., et al., 2009. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J. Sex. Med.* 6 (11), 3147–3157
- Bulcun E., Ekici M., Ekici A. Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Int. J. Clin. Pract.* 2012 Jan; 66(1): 91-97
- Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(44):e17805
- Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore).* 2019 Nov;98(44):e17805
- Burns S, Lee SJ, Bacha F, Tfayli H, Hannon T, Arslanian S. Pre-diabetes in overweight youth and early atherogenic risk. *Metabolism.* 2014 Dec;63(12):1528-35.
- Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(1):102–110

- Cai W, Sun JF, Liu Y, Xu JX, Xiao JR, Duan XM, Liu JY, Zhang W. Relationship between serum levels of endogenous secretory RAGE and blood pressure in male nondiabetic patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens* 2015 Dec;29(12):713e8
- Cai YY, Zhang HB, Fan CX, Zeng YM, Zou SZ, Wu CY, et al. Renoprotective effects of brown adipose tissue activation in diabetic mice. *J Diabetes* 2019
- Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol* 2013; 74: 397–403
- Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol.* 2012;25:536-541
- Callaghan BC, Reynolds E, Banerjee M, Chant E, Villegas-Umana E, Feldman EL. Central Obesity is Associated With Neuropathy in the Severely Obese. *Mayo Clin Proc.* 2020 Jul;95(7):1342-1353
- Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M et al (2020) The prevalence and determinants of cognitive deficits and traditional diabetic complications in the severely obese. *Diabetes Care* 43:683–690
- Calles-Escandron J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of Intensive Compared With Standard Glycemia Treatment Strategies on Mortality by Baseline Subgroup Characteristics: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Trial. *Diabetes Care* 2010; 33:721–727
- Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol* 1991;261:E1–E8
- Campia U, Tesauro M, Di Daniele N, Cardillo C. The vascularendothelin system in obesity and type 2 diabetes: pathophysiology and therapeutic implications. *Life Sci* 2014 Nov 24;118(2):149-55.
- Camps J, Marsillach J, Joven J: The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009, 46, 83–106
- Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399–1408
- Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, Granado-Casas M, et al. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of subclinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:66.
- Cardoso CR, Marques CE, Leite NC, Salles GF. Factors associated with carotid intima-media thickness and carotid plaques in type 2 diabetic patients. *J Hypertens.* 2012;30:940–7.
- Catalán V, Gómez-Ambrosi J, et al. Peripheral mononuclear blood cells contribute to the obesity-associated inflammatory state independently of glycemic status: involvement of the novel proinflammatory adipokines chemerin, chitinase-3-like protein 1, lipocalin-2 and osteopontin. *Genes Nutr.* 2015 May;10(3):460
- Chacón M, Fernández-Real J, Richart C. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and type 2 diabetes. *Insulin sensitivity study. Obesity (Silver Spring).* 2007 Mar;15(3):664-72
- Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:491-510
- Chakarova N, Dimova R, Grozeva G, Tankova T. Assessment of glucose variability in subjects with prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 151:56-64.
- Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, et al. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes—impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:5660
- Chakraborty S, Mittal A, Banerjee D. Human recombinant insulin in supraphysiological concentration support bacterial growth in glucose independent manner. *Int J Drug Dev Res* 2016;8:35–40
- Chambers ES, Preston T, Frost G, Morrison DJ. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(4):198-206
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483–94
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men. *Diabetes Care* 1994; 17:961–969
- Chang YT, Wu JL, Hsu CC, Wang JD, Sung JM. Diabetes and end-stage renal disease synergistically contribute to increased incidence of cardiovascular events: a nationwide follow-up study during 1998–2009. *Diabetes Care* 2014; 37:277–285
- Chao J, Yin H, Yao YY, Shen B, Smith RS Jr., Chao L. Novel role of kallistatin in protection against myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing apoptosis and inflammation. *Hum Gene Ther* 2006;17:1201–12137
- Chao J, Chai KX, Chen LM, et al. Tissue kallikrein-binding protein is a serpin. I. Purification, characterization, and distribution in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Biol Chem* 1990;265:16394–16401
- Charles MA, Shipley MJ, Rose G, et al: Risk factors for NIDDM in white population: Paris prospective study. *Diabetes* 1991; 40:796-799

- Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, et al: Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261:1155-1160
- Chen C, Liu G, Yu X, Yu Y, Liu G. Association between Prediabetes and Renal Dysfunction from a Community-based Prospective Study. *Int J Med Sci*. 2020 Jun 18;17(11):1515-1521
- Chen GP, Qi JC, Wang BY, et al. Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:37
- Chen J, Hui ST, Couto FM, Mungrue IN, Davis DB, et al. Thioredoxin- interacting protein deficiency induces Akt/Bcl-xL signaling and pancreatic beta- cell mass and protects against diabetes. *FASEB J* 2008; 22:3581–94
- Chen Z, Yu R, Xiong Y, Du F and Zhu S: A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis*. 16(203)2017
- Cheng YL, Wang YJ, Lan KH, et al. Fatty liver index and lipid accumulation product can predict metabolic syndrome in subjects without fatty liver disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:9279836
- Chew EY: A simplified diabetic retinopathy scale. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1675-1676
- Chiang JK, Koocorresponding M. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12: 78
- Choi SW, Bencie I, Ma SW, et al. Acute hyperglycemia and oxidative stress: direct cause and effect?. *Free Radic Biol Med*. 2008;4:1217–1231
- Ciccone MM, Bilianou E, Balbarini A, Gesualdo M, Ghiadoni L, et al. (2013) Task force on: 'Early markers of atherosclerosis: influence of age and sex'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 14: 757-766
- Cildir G, Akincilar SC, Tergaonkar V. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends Mol Med* 2013;19:487- 500
- Cipollone F, Iezzi A, Fazia M et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation* 2003;108:1070-7
- Claudia R L Cardoso 1, Guilherme C Salles 2, Nathalie C Leite 1, Gil F Salles. Prognostic impact of carotid intima-media thickness and carotid plaques on the development of micro- and macrovascular complications in individuals with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jan 10;18(1):2.
- Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic Reticulum Stress, Obesity and Diabetes. *Trends Mol Med* 2012; 18:59–68
- Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: Knowledge and application to every day practice. *Postgrad Med*. 2010;122:10–8
- Colagiuri S. Epidemiology of Prediabetes. *Med Clin North Am* 2011; 95(2): 299-307
- Colak Y, Senates E, Yesil A et al. Assessment of endothelial function in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine* 2013; 43: 100-107.
- Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, et al. Weight Gain as a Risk Factor for Clinical Diabetes Mellitus in Women. *Ann Intern Med* 1995;122:481–486.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes*. 2011; 60:2379–85
- Colhoun HM, Francis DP, Rubens MB, et al. The Association of Heart-Rate Variability With Cardiovascular Risk Factors and Coronary Artery Calcification: A Study in Type 1 Diabetic Patients and the General Population. *Diabetes Care* 2001; 24:1108–1114
- Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE projects. *Eur. Heart J*. 2003;24(11):987–1003
- Cooper M. Pathogenesis, prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Lancet* 1998; 352:213-219
- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
- Correa JD et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *International Journal of Cardiology* 2013; 165: 179–183
- Correa JD et al. FGF23/Klotho axis: Phosphorus, mineral metabolism and beyond. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 2012; 23: 37–46
- Coste O, Beers PV, Bogdan A, Charbuy H, Touitou Y. Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration weight. *Steroids*. 2005;70:803–10
- Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233_40
- Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn MP, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*, 86 (1990), pp. 228-234

- Crofts CAP. Hyperinsulinemia: a unifying theory of chronic disease? *Diabetes* 2015;1:34–43; Kelly CT , Mansoor J , Dohm GL , et al . Hyperinsulinemic syndrome: the metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery* 2014;156:405–11
- Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:862–867
- Cugati S, Cikamatana L, Wang JJ, et al. Five year incidence and progression of vascular retinopathy in persons without diabetes: the blue mountain eye study. *Eye*. 2006;20:1239–1245
- Cusi K, Kashyap S, Gastaldelli A, et al. Effects on insulin secretion and insulin action of a 48-h reduction of plasma free fatty acids with acipimox in nondiabetic subjects genetically predisposed to type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1775–81
- Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311_20
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142:711–25.e6
- Czernichow S., Couthouis A., et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the supplementation with antioxidant vitamins and minerals (su.Vi.Max) study in france: Association with dietary intake and plasma concentrations. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:395–399
- Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. 2007;115(8):972–980
- Dai D, Chang Y, Chen Y, et al. Visceral Adiposity Index and Lipid Accumulation Product Index: two alternate body indices to identify chronic kidney disease among the rural population in Northeast China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13:1231
- Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004 Jan;25(1):4-7
- Dantas E et al. Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*. 2018 Jun;55(6):e13052
- Davidson EP, Coppey LJ, Calcutt NA, et al. Diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats causes microvascular and neural dysfunction. *Diabetes Metab Rev* 2010; 26: 306–318
- Davies MJ, Raymond NT, Day JL, Hales CN, Burden AC: Impaired glucose tolerance and fasting hyperglycaemia have different characteristics. *Diabet Med* 2000; 17: 433–440
- Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992 Feb;47(2):101-5.
- Davis FJ, S. Vidyasagar, G.A. Maiya. C-reactive protein and coronary heart disease - risk marker or risk factor? *J Clin Sci Res*. 2012; 1: 178–186.
- Davis TM, Stratton IM, Fox CJ, Holman RR, Turner RC. U.K.Prospective Diabetes Study 22.Effect of age at diagnosis on diabetic tissue damage during the first 6 years of NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1435–1441
- Day C. P. and O. F. W. James, “Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’?” *Gastroenterology*, vol. 114, no. 4 I, pp. 842–845, 1998
- Dayer DG, Blackledge JA, Thorpe SR, et al. Formation of pentosidine during nonenzymatic browning of proteins by glucose. Identification of glucose and others carbohydrates as possible precursors of pentosidine in vivo. *J Biol Chem* 1991; 266: 11654–11660
- de Jongh RT, Serne EH, IJzerman RG, De Vries G, Stehouwer CD. Impaired microvascular function in obesity: implications for obesity-associated microangiopathy, hypertension, and insulin resistance. *Circulation*. 2004;109:2529–35
- de Kreutzenberg SV, Coracina A, Volpi A, Fadini GP, Frigo AC, Guarneri G, et al. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21:286–93
- de la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, Velásquez-Mejía EP, Sierra JA, Corrales-Agudelo V, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors. *Nutrients*. 2018; 27;11(1)
- De Roos NM et al. Replacement of dietary saturated fat with trans-fat reduces serum paroxoanase activity in healthy men and women. *Metabolism* 2002; 51:1534-7
- de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, Ndubuizu K, Patil S, Schwartz A, Kligman M, Fried SK, Gong DW, Shuldiner AR, Pollin TI, McLenithan JC: Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56:1655–1661, 2007

- de Vegt F, Dekker JM, Ruhe HG, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, et al. Hyperglycaemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999;42:926-31
- De Vegt F., J. M. Dekker, H. G. Ruhe et al., Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: The Hoorn Study. *Diabetologia*, 1999; vol. 42, no.8, pp. 926–931
- DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group . Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria . *Arch Intern Med.* 2001 ; 161 : 397 – 405
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol.* 2011 Aug 2;108(3 Suppl):3B-24B
- DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. Fasting hyperglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387–395
- DeFronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia* 2010;53:1270-87.
- Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes.* 2005;54(3):727–735.
- den Besten G, Bleeker A, Gerding A, van Eunen K, Havinga R, van Dijk TH, Oosterveer MH, Jonker JW, Groen AK, Reijngoud DJ, Bakker BM. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes.* 2015;64(7):2398-408
- den Ruijter HM, Peters SA, Groenewegen KA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, et al. Common carotid intima-media thickness does not add to Framingham risk score in individuals with diabetes mellitus: the USE-IMT initiative. *Diabetologia.* 2013;56:1494–502
- Després JP, Lamarche B, Mauriège P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 1996 Apr 11;334(15):952-7
- Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126: 1301–13.
- Després JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol* 2007;6:51-9
- Devi TS, Hosoya K, Terasaki T, Singh LP. Critical role of TXNIP in oxidative stress, DNA damage and retinal pericyte apoptosis under high glucose: implications for diabetic retinopathy. *Exp Cell Res.* 2013; 319:1001–1012
- Devi TS, Lee I, Hüttemann M, Kumar A, Nantwi KD, et al. TXNIP links innate host defense mechanisms to oxidative stress and inflammation in retinal Muller glia under chronic hyperglycemia: implications for diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012:438238
- Di Pino A, Urbano F, Zagami RM, Filippello A, Di Mauro S, Piro S, Purrello F, Rabuazzo AM. Low Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End-Products Levels Are Associated With Inflammation and Carotid Atherosclerosis in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Apr;101(4):1701-9.
- Diakakis, G. F. et al. Myocardial sympathetic innervation in patients with impaired glucose tolerance: relationship to subclinical inflammation. *Cardiovasc. Pathol.* 17, 172–177 (2008)
- Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
- Dimova R, Tankova T, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Cardio-metabolic profile of subjects with early stages of glucose intolerance and cardiovascular autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Apr;126:115-121
- Dimova R, Tankova T, Guergueltcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2017 ;31(3):537-543
- Dimova R, Tankova T, Kirilov G, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Endothelial and autonomic dysfunction at early stages of glucose intolerance and in metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2020; 52:39–48
- Dinareello CA. Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Semin Nephrol* 2007; 27:98-114
- Ding Y, Yamada S, Wang KY, Shimajiri S, Guo X, et al. Overexpression of peroxiredoxin 4 protects against high-dose streptozotocin-induced diabetes by suppressing oxidative stress and cytokines in transgenic mice. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 1477–1490
- Dinh W, Füh R, Lankisch M et al (2011) Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography. *Diabet Med* 28:311–318
- Divoux A, Tordjman J, Lacasa D, Veyrie N, Hugol D, Aissat A, Basdevant A, Guerre-Millo M, Poitou C, Zucker JD, Bedossa P, Clément K. Fibrosis in human adipose tissue: composition, distribution, and link with lipid metabolism and fat mass loss. *Diabetes* 2010;59:2817-25
- Dobiasova M, Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)). *Clin Biochem* 2001; 34: 583-8

- Dobretsov, M., Romanovsky, D. & Stimers, J. R. Early diabetic neuropathy: triggers and mechanisms. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13, 175–191
- Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Ferri C, Hernandez-Carballo C, Tagua VG, Delgado-Molinos A, et al. FGF23 and klotho levels are independently associated with diabetic foot syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Med* 2019;8(4):E448
- Donath M. et al. Islet inflammation in type 2 diabetes in Pancreatic β -cell I human type 2 diabetes edited by Piero Marchetti and David Matthews, 2009
- Dragomir, E. and Simionescu, M. Monocyte chemoattractant protein-1 – a major contributor to the inflammatory process associated with diabetes. *Arch. Physiol. Biochem.* 2006; 112, 239–244
- Duan P, Yang M, Wei M, Liu J, Tu P. Serum Osteoprotegerin Is a Potential Biomarker of Insulin Resistance in Chinese Postmenopausal Women with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:8724869
- Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002; 25:829–834
- Durrington PN et al. Paroxonase and atherosclerosis. *Atheroscler, Thromb, Vasc Biol.* 2001; 21: 473
- Dursun P, et al. Decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity: an additional risk factor for atherosclerotic heart disease in patients with PCOS? *Human Reproduction.* 2006; 21(1): 104–108
- Dutta D, Maisnam I, Shrivastava A, Sinha A, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian J Med Res* 2013; 138: 853–860
- Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG survey. *Diabetes Care.* 2012;35:584-591
- Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, 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
- Dyugovskaya L., P. Lavie, and L. Lavie, “Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 7, pp. 934–939, 2002
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2016)
- Echouffo-Tcheugui J B , Narayan K M , Weisman D Golden, S H, Jaar B G. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2016 Dec;33(12):1615-1624
- Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes* 1997;46:701–10
- Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(4):751-764
- Ehrmann DA, Breda E, Cavaghan MK, Bajramovic S, Imperial J, Toffolo G, Cobelli C, Polonsky KS: Insulin secretory responses to rising and falling glucose concentrations are delayed in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2002; 45:509 –517
- Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, Brown E, Roylance R, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Alam U. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2021 Feb;64(2):288-303
- Elisha B, Messier V, Karelis A, et al. The Visceral Adiposity Index: relationship with cardiometabolic risk factors in obese and overweight postmenopausal women—a MONET group study. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2013;38:892-899
- Elming, M. B., Hornum, M., Feldt-Rasmussen, B. & Mathiesen, E. R. Cardiac autonomic neuropathy in patients with uraemia is not related to pre-diabetes. *Dan. Med. Bull.* 58, A4244 (2011)
- Enhörning S, Struck J, Wirfalt E, Hedblad B, Morgenthaler NG, Melander O: Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96: E1065–E1072
- Erden E. S., S. Genc, S. Motor et al., “Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Endocrine*, vol. 45, no. 2, pp. 311–318, 2014
- Eringa EC, Stehouwer CDA, Roos MH, Westerhof N, Sipkema P. Selective resistance to vasoactive effects of insulin in muscle resistance arteries of obese Zucker (fa/fa) rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E1134–9
- Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2010 Nov;21(11):660-7
- Esposito K, Nappo F, Marfella R. et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation.* 2002 Oct 15;106(16):2067-72

- Everett BM, Bansal S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women. *Atherosclerosis* 2009; 202:282-288
- Faghihimani E, Darakhshandeh A, Feizi A, Amini M. Evaluation of peripheral arterial disease in prediabetes. *Int J Prev Med.* 2014 Sep;5(9):1099-105.
- Fajol A, Chen H, Umbach AT, Quarles LD, Lang F, Föller M. Enhanced FGF23 production in mice expressing PI3K-insensitive GSK3 is normalized by β -blocker treatment. *FASEB J* 2016; 30: 994–1001
- Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1032-7
- Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:996–1003
- Farag YM, Gaballa MR. Diabesity: an overview of a rising epidemic. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(1):2835
- Fatima S, Butt Z, Bader N, Pathan AZ, Hussain S, Iqbal NT. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes Res Clin Pract.* 2015 Feb 6
- Feng R., C. Wang, C.-H. Sun, F.-C. Guo, C. Zhao, and Y. Li. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: a case-control study. *Asian Biomedicine.* 2011; 5(4): 525–529
- Fenske W, Wanner C, Allohio B, Drechsler C. et al. Copeptin levels associate with cardiovascular events in patients with ESRD and type 2 diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;22(4):782-90
- Fernandez-Hernando C, Ackah E, Yu J, Suarez Y, Murata T, Iwakiri Y, et al. Loss of Akt1 leads to severe atherosclerosis and occlusive coronary artery disease. *Cell Metab* 2007;6:446-57
- Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, et al. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetologia* 2009; 52: 818–24
- Ferrannini E, Simonson DC, Katz LD, et al. The disposal of an oral glucose load in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Metabolism* 1988;37:79–85
- Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2001; 280,C1358–C1366
- Ferrara, N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat. Rev. Cancer* 2002; 2,795–803
- Ferreira F, et al. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public Health Nutr.* 2019 Jun;22(9):1545-1554.
- Ferretti G, Bacchetti T, Marchionni C, Caldarelli L, Curatola G. Effect of glycation of high density lipoproteins on their physicochemical properties and on paraoxonase activity. *Acta Diabetol* 2001; 38:163–169
- Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F, Bicchiera V: Paraoxonase activity in high density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 1728–1733
- Ferroni R et al. Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria. *Clinical Science.* 2008; 114, 449–455
- Festa A, D'Agostino Jr. R, Hanley AJ, Karter AJ, Saad MF, Haffner SM. Differences in insulin resistance in nondiabetic subjects with isolated impaired glucose tolerance or isolated impaired fasting glucose. *Diabetes* 2004;53:1549_55
- Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 2000 Jul 4;102(1):42-7.
- Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D, et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. *Eur Respir J.* 1998;11:14–9.
- Fiorentino TV, Suraci E, Arcidiacono GP, et al. Duodenal sodium/glucose cotransporter 1 expression under fasting conditions is associated with postload hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11): 3979–3989
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DER, Mauer M. Sequential renal biopsies in insulin dependent diabetic patients: structural factors associated with clinical progression. *Kidney Int* 1995; 48:1929
- Fischer CP, Perstrup LB, Berntsen A, Eskildsen P, Pedersen BK: Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans. *Clin Immunol.* 2005, 117: 152-160
- Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419–34
- Foreman Y, Brouwers M, Berendscho T et al. The oral glucose tolerance test-derived incremental glucose peak is associated with greater arterial stiffness and maladaptive arterial remodeling: The Maastricht Study. *Cardiovascular Diabetology* volume 18, Article number: 152 (2019)
- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:1017–9

- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798
- Frederiksen CA, Jeppesen P, Knudsen ST, et al. The Blood Pressure-Induced Diameter Response of Retinal Arterioles Decreases With Increasing Diabetic Maculopathy. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244(10):1255–1261
- Freedman, J. E. CD40-CD40L and platelet function. Beyond hemostasis. *Circ. Res.* 2003; 92, 944–946
- Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, International Steering Committee of R(3)i. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative (R(3)i). *Curr Med Res Opin* 2010;26(8):17937
- Fujihara K., S. Kodama, C. Horikawa et al., “The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: a meta-analysis,” *Sleep Disorders*, vol. 2013, Article ID 150371, 7 pages, 2013
- Fujita T, Ogihara N, et al: Interleukin-18 contributes more closely to the progression of diabetic nephropathy than other diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2012;49(2):111-7
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2004;21:426–30
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752–1761
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes* 2000;23:1108-1112
- Gabriel R., JH. Calvet, A. Vilier, N. Boukichou, J. Tuomilehto on behalf of ePREDICE Study Group. Prevalence of neuropathy in prediabetes and healthy volunteers by quantitative assessment of sudomotor function. presented at International Diabetes Federation 2017 Congress. P-0909
- Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. The metabolic syndrome—from insulin resistance to obesity and diabetes. *Med Clin North Am* 2011;95(5):855-73.
- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:403–14
- Gao L, Li P, Zhang J, Hagiwara M, Shen B, Bledsoe G, Chang E, Chao L, Chao J. Novel role of kallistatin in vascular repair by promoting mobility, viability, and function of endothelial progenitor cells. *J Am Heart Assoc* 2014;3(5):e001194
- Gao L, Ortega-Saenz P, Garcia-Fernandez M, Gonzalez-Rodriguez P, Caballero-Eraso C, Lopez-Barneo J. Glucose sensing by carotid body glomus cells: potential implications in disease. *Front Physiol.* 2014;5:398
- Gao X, Jia R, Xie L, Kuang L, Feng L, Wan C. Obesity in school-aged children and its correlation with gut *E. coli* and Bifidobacteria: a case-control study. *BMC Pediatr* 2015;15:64
- Gao X, Wang G, Wang A, Xu T, Tong W, Zhang Y. Comparison of lipid accumulation product with body mass index as an indicator of hypertension risk among Mongolians in China. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7:e308-e314
- Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996;19:3879
- Garimella P et al. Fibroblast growth factor 23, the ankle-brachial index, and incident peripheral artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis* 2014; 233: 91-96
- Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA: San Antonio Metabolism study: beta-cell dysfunction and glucose intolerance: results from the San Antonio metabolism (SAM) study. *Diabetologia* 47:31–39, 2004
- Gatev T, Gateva A, Assyov Y, Nacheva S, Petrova J, Poromanski I, Kamenov Z. The role of Sudoscan feet asymmetry in the diabetic foot. *Prim Care Diabetes.* 2020 Feb;14(1):47-52
- Gateva A, Assyov Y, Gatev Ts, Kamenov Z. Endothelial dysfunction and Intima media thickness are selectively related to the different carbohydrate disturbances across the glucose continuum. *Arch Physiol Biochem.* 2018 Jun 8:1-5
- Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Classical (adiponectin, leptin, resistin) and new (chemerin, vaspin, omentin) adipocytokines in patients with prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Jan 15
- Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum AGEs and sRAGE levels are not related to vascular complications in patients with prediabetes. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews.* 2019
- Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Serum paraoxonase-1 levels are significantly decreased in the presence of insulin resistance. *Exp. and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2016 Jul;124(7):444-7
- Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Soluble CD40L is associated with insulin resistance, but not with glucose tolerance in obese nondiabetic patients. *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2016 Jul;122(3):161-5

- Gateva A, Assyov Y, Tsakova A, Kamenov Z. Prediabetes is Characterized by Higher FGF23 Levels and Higher Prevalence of Vitamin D Deficiency Compared to Normal Glucose Tolerance Subjects. *Horm Metab Res*. 2019 Feb;51(2):106-111
- Gateva A, Assyov Y, Velikova T, Kamenov Z. Higher levels of thioredoxin interacting protein (TXNIP) in patients with prediabetes compared to obese normoglycemic subjects. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019;13(1):734-737
- Gateva A, Assyov Y, Velikova Ts, Kamenov Z. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance. *Endocrine Research* 2017 May;42(2):163-168
- Gateva A, Assyov Y, Velikova Ts, Kamenov Z. Increased peroxiredoxin 4 levels in patients with prediabetes compared to normal glucose tolerance subjects. *Clinical endocrinology* 2016 Oct;85(4):551-5
- Gateva A, Kamenov Z, Karamfilova V, Assyov Y, Velikova T, El-Darawish Y, Okamura H. Higher levels of IL-18 in patients with prediabetes compared to obese normoglycaemic controls. *Arch Physiol Biochem*. 2019 Jan 11:1-4.
- Gateva A, Z. Kamenov, A. Tsakova. MCP-1 and fetuin A levels in patients with PCOS and/or obesity. *Central European Journal of Medicine* 2013; 8(5): 679-684
- Ge X, Pan SM, Zeng F, Tang ZH, Wang YW (2014) A simple Chinese risk score model for screening cardiovascular autonomic neuropathy. *PLoS One* 9:e89623
- Gegenhuber A, Struck J, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007, 13: 42 – 49
- Genc H, Dogru T, Tapan S, Tasci I, Bozoglu E, Gok M, Aslan F, Celebi G, Erdem G, Avcu F, Ural AU, Sonmez A. Soluble CD40 ligand, soluble P-selectin and von Willebrand factor levels in subjects with prediabetes: the impact of metabolic syndrome. *Clin Biochem*. 2012 Jan;45(1-2):92-5.
- Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, Reynolds RS, Young JL, Schönbeck U. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis. *J Exp Med* 2002; 195:245-257
- Gerrits EG, Alkhalaf A, Landman GW, van Hateren KJ et al. Serum peroxiredoxin 4: a marker of oxidative stress associated with mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-28). *PLoS One*. 2014 25;9(2):e8971
- Gerritsen, J. et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 43, 561–570 (2000)
- Gerstein H. C., J. Pogue, J. F. Mann et al., The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia*, 2005; vol. 48, no.9, pp. 1749–1755
- Gerstein HC, Santaguida P, Raina P, et al. Annual incidence and relative risk of diabetes in people with various categories of dysglycemia: a systematic overview and meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 305–12
- Gerstein HC, Swedberg K, et al. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–704
- Gerszten, R. F., Mach, F., Sauty, A., Rosenzweig, A. And Luster, A. D. Chemokines, leukocytes, and atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.* 2000; 136, 87–92
- Ghachem A, Brochu M and Dionne I. Differential clusters of modifiable risk factors for impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance in adults 50 years of age and older. *Ther Adv Chronic Dis* 2019, Vol. 10: 1–12
- Ghosh U et al. Status of carotid intima-media thickness and associated risk factors in diabetic, prediabetic and non-diabetic acute stroke. *J Assoc Physicians India*. 2012 Sep;60:26-32.
- Ginsberg HN. Lipoprotein Physiology in Nondiabetic and Diabetic States: relationship to Atherogenesis. *Diabetes Care* 1991;14:839–855
- Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG: Loss of beta cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004; 47:1157–1166
- Goh SY and Cooper ME. Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1143–1152
- Golledge J, Quigley F, Velu R, et al. Association of impaired fasting glucose, diabetes and their management with the presentation and outcome of peripheral artery disease: a cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:147
- Gonzalez-Campoy JM, Hurley DL, Garvey WT. *Bariatric Endocrinology: Evaluation and Management of Adiposity, Adiposopathy and Related Diseases*. Springer Nature Switzerland AG 2019. ISBN 978-3-319-95653-4

- Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, et al: Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1999; 19:2226-2233
- Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. Interleukin-18. *J Leukoc Biol* 2003; 73:213-224
- Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A. et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 354 :2552 –2563,2006
- Grandinetti A, Chow DC, Sletten DM, Oyama JK, Theriault AG, Schatz IJ, Low PA, 2007 Impaired glucose tolerance is associated with postganglionic sudomotor impairment. *Clin. Auton. Res* 17, 231–233
- Granger, D. N., Vowinkel, T. and Petnehazy, T. Modulation of the inflammatory response in cardiovascular disease. *Hypertension* 2004; 43, 924–931
- Greco C, Spallone V. Obstructive sleep apnoea syndrome and diabetes. Fortuitous association or interaction? *Curr Diabetes Rev.* 2015;12(2):129–55.
- Green FC, Levison R, Newton DJ, Littleford R, Stonebridge PA, Belch JJ. Detecting diabetes and impaired glucose tolerance in patients with atherosclerotic peripheral arterial disease. *Int Angiol* 2012;31:125–8
- Greene DA, Yagihashi S, Lattimer SA, et al. Nerve Na⁺-K⁺-ATPase, conduction and myoinositol in the insulin deficient BB-rat. *AmJPhysiol* 1984; 247:E534–E539
- Gregg EW, Cheng YJ, Narayan V, et al. The Relative Contributions of Different Levels of Overweight and Obesity to the Increased Prevalence of Diabetes in the United States: 1976-2004. *Prev Med* 2007; 45:348–352
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Thematic review: adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007;48:1905-14
- Groop L, Lyssenko V. Genes and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2008;8:192–197
- Grossin, N, Wautier M., Meas T, Guillausseau P. et al. Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level. *Diabetes Metab.* 2008, 34, 392–395
- Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T. et al. Profile of the Immune and Inflammatory Response in Individuals With Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2015 Jul;38(7):1356-64
- Grundy SM, Neeland IJ, Turer AT, et al. Waist circumference as measure of abdominal fat compartments. *J Obes* 2013;2013:454285
- Grzyb K, Jainta N, Otto-Buczowska E (2018) Increased Plasma Glucose Level after 1 Hour of Challenge in The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) as an Indicator of Pre-Diabetes. *J Endocrinol Diab.* 5(3): 1-3.
- Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971-1993. *Diabetescare* 1998;21:1138-114
- Gu P, Cheng M, Hui X, Lu B, Jiang W, Shi Z. Elevating circulation chemerin level is associated with endothelial dysfunction and early atherosclerotic changes in essential hypertensive patients. *J Hypertens.* 2015 Aug;33(8):1624-32
- Gu X, Luo X, Wang X, Tang J, Yang W, Cai Z. The correlation between obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2018 Oct;12(5):460-466.
- Gu, L., Okada, Y., Clinton, S. K., Gerard, C., Sukhova, G. K., Libby, P. and Rollins, B. J. () Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol. Cell* 1998; 2, 275–281
- Guclu M, Ali A, Eroglu DU, Büyükuysal SO, Cander S, Ocak N. Serum Levels of sRAGE Are Associated with Body Measurements, but Not Glycemic Parameters in Patients with Prediabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016 Feb;14(1):33-9
- Guo F, Moellering DR, Garvey WT. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014 Jun;12(5):258-68.
- Guo S et al. Visceral Adiposity and Anthropometric Indicators as Screening Tools of Metabolic Syndrome among Low Income Rural Adults in Xinjiang. *Sci Rep.* 2016 Oct 26;6:36091.
- Gupta A, et al. Endothelial Dysfunction: An Early Cardiovascular Risk Marker in Asymptomatic Obese Individuals with Prediabetes. *Br J Med Med Res.* 2012 May 30;2(3):413-423.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592
- Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(3):177-184
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA.* 1990; 263:2893–2898
- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care* 2014;37:1751–8

- Haller M. J., J. Stein, J. Shuster et al., "Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes," *Pediatric Diabetes*, vol. 8, no. 4, pp. 193–198, 2007
- Hamburg N. M., M. J. Keyes, M. G. Larson et al., "Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham heart study," *Circulation*, vol. 117, no. 19, pp. 2467–2474, 2008.
- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F, Temelkova-Kurktschiev T, Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26:868–874
- Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25:1177–84
- Häring HU. Novel phenotypes of prediabetes? *Diabetologia* (2016) 59:1806–1818
- Hashemi Madani N, Ismail-Beigi F, Poustchi H, Nalini M, Sepanlou SG, Malek M, Abbasi MA, Khajavi A, Khamesh ME, Malekzadeh R. Impaired fasting glucose and major adverse cardiovascular events by hypertension and dyslipidemia status: the Golestan cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Mar 5;20(1):113
- Hayashi T, Boyko E, Sato K, et al. Patterns of Insulin Concentration During the OGTT Predict the Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Americans. *Diabetes Care* 2013 May; 36(5): 1229-1235
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF and Tomlinson JW: Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 2016; 65:1096–1108.
- Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW et al. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003;348:1104-11;
- Heine G et al. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 3072–3081
- Heni M, Machann J, Staiger H et al. Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. 2010; *Diabetes Metab Res Rev* 26:200–205
- Henn, V., Slupsky, J. R., Grafe, M. et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998; 391, 591–594
- Herder C, Carstensen M, Ouwens DM. Anti-inflammatory Cytokines and Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care Obesity Metab*. 2013; 15(Suppl 3):39–50
- Herder C, Müller-Scholze S, Rating P et al. Systemic monocyte chemoattractant protein-1 concentrations are independent of type 2 diabetes or parameters of obesity: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Eur J Endocrinol*. 2006 Feb;154(2):311-7
- Herder C, Ouwens DM, Carstensen M, Kowall B, Huth C, Meisinger C, Rathmann W, Roden M, Thorand B. Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):423-32
- Hill K.E., Wu S., Motley A.K., Stevenson T.D., Winfrey V.P., Capecchi M.R., Atkins J.F., Burk R.F. Production of selenoprotein P (sepp1) by hepatocytes is central to selenium homeostasis. *J. Biol. Chem*. 2012;287:40414–40424
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002;420:333-36
- Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, et al. Absolute value of visceral fat area measured on computed tomography scans and obesity-related cardiovascular risk factors in large-scale Japanese general population (the VACATION-J study). *Ann Med* 2012; 44: 82–92.
- Hivert MF, Sun Q, Shrader P, Mantzoros CS, Meigs JB, Hu FB. Circulating IL-18 and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetologia*. 2009;52(10):2101-8
- Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63:1075–1079
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT: Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology. *Crit Care* 2004;8:15–23
- Holt R. Textbook of diabetes – fifth edition. 2017; John Wiley & Sons, Ltd. Print ISBN:9781118912027
- Horan A, Albsoul-Younes A, Kasabri V, Suyagh M, Halaseh L, AlAlawi S. Correlates of resistin and retinol-binding protein 4 in metabolic syndrome patients with and without prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019 Jan 23.

- Hosseinpanah F, Barzin M, Mirbolouk M, Abtahi H, Cheraghi L, Azizi F. Lipid accumulation product and incident cardiovascular events in a normal weight population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:187-193
- Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM: Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981; 19:410-415
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-67.; Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Role of extracellular matrix remodelling in adipose tissue, e pathophysiology: relevance in the development of obesity. *Histol Histopathol* 2012;27:1515-28
- Hsieh CH, Kuo SW, Hung YJ, Shen DC, Ho CT, Lian WC, Lee CH, Fan SC, Pei D: Metabolic characteristics in individuals with impaired glucose homeostasis. *Int J Clin Pract* 5:639–644, 2005
- Hsueh WA, Quinines MJ, Creager MA. Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Rev*, 5 (1997), pp. 343-352
- Hu W, Hao H, Yu W, Wu X, Zhou H. Association of elevated glycosylated hemoglobin A1c with hyperfiltration in a middle-aged and elderly Chinese population with prediabetes or newly diagnosed diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 47
- Hu X, Ma X, Luo Y, Xu Y, Xiong Q, Pan X, Bao Y, Jia W. Elevation in fibroblast growth factor 23 and its value for identifying subclinical atherosclerosis in first-degree relatives of patients with diabetes. *Sci Rep* 2016; 6: 34696
- Hu Y, Bhupathiraju SN, de Koning L, Hu FB. Duration of obesity and overweight and risk of type 2 diabetes among US women. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(10):2267-73.
- Huang M, Que Y, Shen X. Correlation of the plasma levels of soluble RAGE and endogenous secretory RAGE with oxidative stress in pre-diabetic patients. *J Diabet Complicat* 2015;29(3):422e6
- Huang Y, Cai X, Chen P, Mai W, Tang H, Huang Y, Hu Y. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014 Dec;46(8):684-92
- Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016 Nov 23;355:i5953
- Huang YQ, Liu L, Huang C, Yu YL, Lo K, Huang JY, Chen CL, Zhou YL, Feng YQ. Impacts of Pre-Diabetes or Prehypertension on Subsequent Occurrence of Cardiovascular and All-Cause Mortality among Population without Cardiovascular Diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 May 21;13:1743-1752
- Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid. Redox Signal.* 2012;16:705–743
- Hudson, B.I.; Hofmann, M.; Bucciarelli, L.; Wendt, T.; Moser, B.; Lu, Y.; Qu, W.; Stern, D.; D’Agati, V.; Yan, S.D.; et al. Glycation and diabetes: The RAGE connection. *Curr. Sci.* 2002, 83, 1515–1521
- Huemer MT, Huth C, Schederecker F, Klug SJ, Meisinger C, Koenig W, Rathmann W, Peters A, Thorand B. Association of endothelial dysfunction with incident prediabetes, type 2 diabetes and related traits: the KORA F4/FF4 study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020 Jul;8(1):e001321.
- Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* 2012; 61(12)
- Hung WC, Yu TH, Hsu CC, Lu LF, Chung FM, Tsai IT, Lu YC, Houg JY, Lee YJ, Wang CP. Plasma visfatin levels are associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Clin Invest Med.* 2015 May 31;38(3):E100-9.
- Hunt JV, Smith CC, Wolff SP. Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL, modification by glucose. *Diabetes*, 30 (1990), pp. 1420-1424
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: A birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500–1503
- Ikeda Y, Suehiro T, Inoue M, Nakauchi Y, Morita T, Arii K, Ito H, Kumon Y, Hashimoto K Serum paraoxonase activity and its relationship to diabetic complications in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998; 47:598–602
- Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000;49:1939–1945
- Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, et al. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with type II diabetes. *Diabetologia.* 2002;45:1404–1409
- Ishikura K, Misu H, et al. Selenoprotein P as a diabetes-associated hepatokine that impairs angiogenesis by inducing VEGF resistance in vascular endothelial cells. *Diabetologia.* 2014; 3.
- Isomma B, Henricsson M, Almgren P, et al. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. *Diabetologia.* 2001;44:1148–1154

- Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, et al. Effects of nicotinamide and lanthanum carbonate on serum phosphate and fibroblast growth factor-23 in CKD: the COMBINE trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(6): 1096e108
- Ix JH, Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:406–412
- Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, Whooley MA. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: The Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 993–997
- Jaap AJ, Hammersley MS, Shore AC, Tooke JE. Reduced microvascular hyperaemia in subjects at risk of developing type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1994; 37:214–216
- Jaap AJ, Shore AC, Tooke JE. Relationship of insulin resistance to microvascular dysfunction in subjects with fasting hyperglycaemia. *Diabetologia.* 1997; 40:238–243
- Jabłonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, Nowicka G. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese. *Kardiol Pol.* 2017;75(11):1185-1191
- Jackson CL, Yeh HC, Szklo M, Hu FB, Wang NY, Dray-Spira R, et al. Body-mass index and all-cause mortality in us adults with and without diabetes. *J Gen Intern Med.* 2014;29:25–33.
- Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *CurrAtheroscler Rep.* 2004;6:20–6
- Jagannathan R, Sevick MA, Li H, et al. Elevated 1-h plasma glucose levels are associated with dysglycemia, impaired beta-cell function, and insulin sensitivity: a pilot study from a real world healthcare setting. *Endocrine* 2016; 52:172–175
- Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth cohort study. *Pediatr Diabetes.* 2018;19(4):680–9
- Jamaluddin S, Weakley S, Yao O, Chen C. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2012 Feb;165(3):622-32.
- James WP. The fundamental drivers of the obesity epidemic. *Obes Rev* 2008;9(suppl 1):6–13
- Jaradeh SS, Prieto TE. Evaluation of the autonomic nervous system. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:287–305
- Jarrett RJ. The cardiovascular risk associated with impaired glucosetolerance. *Diabet Med* 1996;13(Suppl. 2):S15_9.
- Jenkins AJ, McBride JD, Januszewski AS, et al. Increased serum kallistatin levels in type 1 diabetes patients with vascular complications. *J Angiogenes Res* 2010;2:19
- Jenks SJ, Conway BR, McLachlan S, Teoh WL, Williamson RM, Webb J, et al. Cardiovascular disease biomarkers are associated with declining renal function in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60:1400–8
- Jensen CC, Cnop M, Hull RL, et al. Beta-cell Function Is a Major Contributor to Oral Glucose Tolerance in High-Risk Relatives of Four Ethnic Groups in the U.S. *Diabetes* 2002; 51:2170–2178
- Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260–272
- Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Basis Dis* 2019;1865(7):1802e9
- Jia W, Gao X, Pang C, et al. Prevalence and risk factors of albuminuria and chronic kidney disease in Chinese population with type 2 diabetes and impaired glucose regulation: Shanghai Diabetic Complications Study (SHDCS). *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3724–373
- Jian W, Peng W, Xiao S, Li H, Jin J, Qin L, Dong Y, Su Q. Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. *PLoS One.* 2014 Apr 14;9(4):e94763
- Joussen AM, Fauser S, Krohne TU, et al. Diabetic Retinopathy. *Pathophysiology and Therapy of Hypoxia-Induced Inflammation.* *Ophthalmologe* 2003; 100(5):363–370
- Jovanovich A et al. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. *Atherosclerosis* 2013; 231: 114-119
- Jung CH, Ae-Rin Baek, Kyu-Jin Kim, Bo-Yeon Kim, Chul-Hee Kim, Sung-Koo Kang, Ji-Oh Mok. Association between Cardiac Autonomic Neuropathy, Diabetic Retinopathy and Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab* 2013;28:309-319
- Jung CH, AR Baek, KJ Kim, BY Kim et al. Association between cardiac autonomic neuropathy, diabetic retinopathy and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism* 2013; 28(4): 309-319.
- Kadoglou NP, Fotiadis G, Lambadiari V, et al. Serum levels of novel adipokines in patients with acute ischemic stroke: potential contribution to diagnosis and prognosis. *Peptides.* 2014;57:12-6.
- Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. *Clin Chim Acta.* 2011 Jan 14;412(1-2):48-52

- Kahn HS. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a populationbased comparison. *BMC Cardiovasc Disord.* 2005;5:26
- Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond).* 2009; 116:621–37
- Kallianos A, Trakada G, Papaioannou T, Nikolopoulos I, Mitrakou A, Manios E, et al. Glucose and arterial blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1932–7
- Kalousova, M.; Jachymova, M.; Mestek, O.; Hodkova, M.; Kazderova, M.; Tesar, V.; Zima, T. Receptor for advanced glycation end products–soluble form and gene polymorphisms in chronic haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22: 2020–2026
- Kamalesh M, Shen J. Diabetes and peripheral arterial disease in men: trends in prevalence, mortality, and effect of concomitant coronary disease. *Clin Cardiol* 2009;32:442–6
- Kamei, N., Tobe, K., Suzuki, R., Ohsugi, M., Watanabe, T., Kubota, N., Ohtsuka-Kowatari, N., Kumagai, K., Sakamoto, K., Kobayashi, M. et al. Overexpression of MCP-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J. Biol. Chem.* 2006; 281, 26602–26614
- Kamel J, Vogrin S, Knight-Sadler R et al (2014) Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 126(5):1047–1053
- Kamińska A, Koczyńska E, Bieliński M, Borkowska A, Junik R. Visfatin concentrations in obese patients in relation to the presence of newly diagnosed glucose metabolism disorders. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):108-13
- Kanat M, DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Treatment of prediabetes. *World J Diabetes* 2015; 6:1207–1222
- Kanat M, Mari A, Norton L, et al. Glucose tolerance. *Diabetes* 2012; 61:447–453
- Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2001;24:1620-3
- Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y. et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest.* 2006; 116, 1494–1505
- Kankova, K.; Marova, I.; Zahejsky, J.; Muzik, J.; Stejskalova, A.; Znojil, V.; Vacha, J. Polymorphisms 1704G/T and 2184A/G in the RAGE gene are associated with antioxidant status. *Metabolism* 2001, 50, 1152–1160
- Kantartzis K., J. Machann, F. Schick, A. Fritsche, H.-U. Häring & N. Stefan. The impact of liver fat vs visceral fat in determining categories of prediabetes. *Diabetologia* volume 53, pages882–889(2010)
- Karnes JH, Cooper-DeHoff RM. Antihypertensive medications:benefits of blood pressure lowering and hazards of metaboliceffects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7(6):689702
- Karras SN, Anagnostis P, Antonopoulou V, Tsekmekidou X, Koufakis T, Goulis DG, Zebekakis P, Kotsa K. The combined effect of vitamin D and parathyroid hormone concentrations on glucose homeostasis in older patients with prediabetes: A cross-sectional study. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15: 150–153
- Kasabri V, Shawakri E, Akour A, Naffa R, Khawaja N, Al-Sarraf I, Bzour J. Cross-sectional correlates of increased IL-18 but reduced fetuin-A and oxytocin with adiposity and blood indices in metabolic syndrome patients with and without prediabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2018 Aug 18;9(12):329-338
- Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:2461–74
- Kass DA, Shapiro EP, Kawaguchi M et al. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001;104:1464-70
- Kassardjian CD, Dyck PJ, Davies JL, Carter RE, Dyck PJ. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? *J Neurol Sci.* 2015;355:196-198
- Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Decreased endogenous secretory advanced glycation end product receptor in type 1 diabetic patients: its possible association with diabetic vascular complications. *Diabetes Care.* 2005; 28:2716–21
- Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, Yamasaki Y. Endogenous secretory receptor for advanced glycation end product levels are inversely associated with HbA1C in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006; 29:469
- Katakami N, Mita T, Goshio M, Takahara M, Irie Y, Yasuda T, et al. Clinical utility of carotid ultrasonography in the prediction of cardiovascular events in patients with diabetes: a combined analysis of data obtained in five longitudinal studies. *J Atheroscler Thromb.* 2018;25:1053–66
- Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, Otsuka Y, Kawamura A, Miyazaki S. Quantative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetescare* 2005;28:2217-2222
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7):2402-2410
- Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, et al. Increased Intramyocellular Lipid Concentration Identifies Impaired Glucose Metabolism in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2003;52:244–251

- Kavaric N., Aleksandra Klisic 1, Ana Ninic 2. Are visceral adiposity index and lipid accumulation product reliable indices for metabolic disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus? *J Clin Lab Anal.* 2018 Mar;32(3):e22283
- Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Kayama T, Yamashita H. Impaired glucose tolerance, but not impaired fasting glucose, is associated with retinopathy in Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jun;10(6):514-5
- Kazamel M, Stino A, Smith A. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve.* 2020;1–9
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international supplements.* 2013 3(1)
- Keaney JF, Larson MG, Vasani RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ; Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:434–39
- Keles N, Caliskan M, Dogan B, Keles NN, Kalcik M, Aksu F, et al. Low serum level of Klotho is an early predictor of atherosclerosis. *Tohoku J Exp Med* 2015;237:17-23
- Keller T, Tzikas S, et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55: 2096 – 2106
- Keller T., C. Hader, J. De Zeeuw, and K. Rasche, “Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy,” *Journal of Physiology and Pharmacology*, vol. 58, Supplement 5, pp. 313–318, 2007
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1913–1922
- Kerley C. P., K. Hutchinson, K. Bolger, A. McGowan, J. Faul, and L. Cormican, “Serum vitamin D is significantly inversely associated with disease severity in Caucasian adults with obstructive sleep apnea syndrome,” *Sleep*, vol. 39, no. 2, pp. 293–300, 2016
- Kern TS. Interrelationships Between the Retinal Neuroglia and Vasculature in Diabetes. *Diabetes Metab J* 2014; 38(3):163–170
- Khalil SA, Megallaa MH, et al. Prevalence of Chronic Diabetic Complications in Newly Diagnosed versus Known Type 2 Diabetic Subjects in a Sample of Alexandria Population, Egypt. *Curr Diabetes Rev.* 2018 Jan 24
- Khalili P, Sundström J, Jendle J, Lundin F, Jungner I, Nilsson PM. Sialic acid and incidence of hospitalization for diabetes and its complications during 40-years of follow-up in a large cohort: The Värmland survey. *Prim Care Diabetes.* 2014 . pii: S1751-9918
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc* 2013; 72: 89–97
- Khan S, Ning N, Wilkins J et al. Association of Body Mass Index With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease and Compression of Morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018 Apr 1;3(4):280-287
- Kilhovd BK, Juutilainen A, Lehto S et al. High serum levels of advanced glycation end products predict increased coronary heart disease mortality in nondiabetic women but not in nondiabetic men: a populationbased 18-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:815-20
- Kim A. Dysbiosis: a review highlighting obesity and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(Suppl 1):S20–4.
- Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37:1639–48
- Kim CH, Kim KJ, Kim BY, Jung CH, Mok JO, Kang SK, Kim HK. Prediabetes is not independently associated with microalbuminuria in Korean general population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012 (KNHANES V-2,3). *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 106: e18-e21
- Kim DJ, Lee MS, Kim KW, et al. Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Korean Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolism* 2001; 50:590–593
- Kim ES, Moon SD, Kim HS, Lim DJ, Cho JH, Kwon HS, Ahn CW, Yoon KH, Kang MI, Cha BY, Son HY. Diabetic peripheral neuropathy is associated with increased arterial stiffness without changes in carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011 Jun;34(6):1403-5
- Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in glomeruli of kidney. Intercapillary Lesions in the Glomeruli of the Kidney. *Am J Pathol* 1936; 12:83
- Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982;31:217–225
- Kissebah AH, Krakower GR. Regional Adiposity and Morbidity. *Physiol Rev* 1994; 74:761–811
- Klassen I, Van Noorden J, Schlingemann O. Molecular Basis of the Inner Blood-Retinal Barrier and Its Breakdown in Diabetic Macular Edema and Other Pathological Conditions. *Prog Retin Eye Res* 2013; 34:19–48
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:527

- Klein R, Moss SE, Klein BE. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993; 100:1140–1146
- Kline DD, Peng YJ, Manalo DJ, Semenza GL, Prabhakar NR. Defective carotid body function and impaired ventilatory responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:821–6
- Kobat MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, Bulut M, Aydin S, Dagli N, Yavuzkir MF, Ilhan S. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. *J Clin Med Res*. 2012;4(2):110-3
- Kohler KA, McClellan WM, Ziemer DC, Kleinbaum DG, Boring JR. Risk factors for microalbuminuria in black americans with newly diagnosed type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 903–913
- Kohner EM, Patel V, Rassam SM. Role of Blood Flow and Impaired Autoregulation in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes* 1995; 44(6):603–607
- Koncsos P, Seres I, Harangi M, Illyés I, Jyzsa L, Gınczi F, Bajnok L, Paragh G: Human paraoxonase-1 activity in childhood obesity and its relation to leptin and adiponectin levels. *Pediatr Res* 2010, 67, 309–313
- Kong Q, Xia M, Liang R, Li L, Cu X, Sun Z, Hu J. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Singapore Med J*. 2014 Jul;55(7):383-7
- Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Graessler J, Chemiluminescence as a tool to assess hyperglycemia-induced systemic oxidative stress in different insulinresistant states. Abstracts of the 12th International Symposium on Bioluminescence and Chemiluminescence, Cambridge, 2002. *Luminescence* 17:94
- Korkmaz B., Şenel GB, Kızıltan M, Karadeniz D. Demonstration of sympathetic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome by measuring sympathetic skin responses from the neck. *Sleep Med*. 2016 Sep;25:13-15.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2009;119:1899–907
- Koskinen J, Magnussen CG, Taittonen L, Räsänen L, Mikkilä V, Laitinen T, et al. Arterial structure and function after recovery from the metabolic syndrome: The cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation*. 2010;121:392–400
- Kostromina E, Gustavsson N, Wang X, et al. Glucose intolerance and impaired insulin secretion in pancreas-specific signal transducer and activator of transcription-3 knockout mice are associated with microvascular alterations in the pancreas. *Endocrinology*. 2010;151:2050–9
- Kota S et al. Implication of serum paraoxonase activity in obesity, diabetes mellitus and dyslipidemia. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17: 402-12
- Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, et al. (2009) Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 137: 865–872.
- Kowall B et al. Associations between blood glucose and carotid intima-media thickness disappear after adjustment for shared risk factors: the KORA F4 study. *PLoS One*. 2012;7(12):e52590.
- Kowall B, Rathmann W, Kuss O, Herder C, Roden M, Stang A, Erbel R, Huth C, Thorand B, Meisinger C, Jöckel K, Peter A. Associations between HbA1c and mortality over long-term follow-up: Results from the KORA S4 and the Heinz Nixdorf Recall Study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Jun 18:e3369
- Koyama H, Shoji T, Yokoyama H et al. Plasma level of endogenous secretory RAGE is associated with components of the metabolic syndrome and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25: 2587-93
- Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS One* 2012; 7: e39504
- Krakauer NY, Krakauer JC. An Anthropometric Risk Index Based on Combining Height, Weight, Waist, and Hip Measurements. *J Obes*. 2016;2016:8094275. Epub 2016 Oct 18
- Kramer CK, Araneta MR, Barrett-Connor E. A1C and diabetes diagnosis: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2010; 33: 101-103
- Krinninger P, Ensenauer R, Ehlers K, et al. Peripheral Monocytes of Obese Women Display Increased Chemokine Receptor Expression and Migration Capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2500–2509
- Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e00256
- KROC Collaborative Study. Blood glucose control and the evaluation of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Engl J Med* 1984; 311:365
- Kuang L, Huang Z, Hong Z, Chen A, Li Y. Predictability of 1-h postload plasma glucose concentration: A 10-year retrospective cohort study. *J Diabetes Investig* 2015; 6: 647–654
- Kumar J A, Rai S, Shetty SK, Rai T, Shrinidhi, Begum M4, Md S. Predictive value of serum sialic Acid in type-2 diabetes mellitus and its complication (nephropathy). *J Clin Diagn Res*. 2013 Nov;7(11):2435-7

- Kuro M et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997, 390(6655): 45-51.
- Kuro M. Endocrine FGFs and Klothos: emerging concepts. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:239–245.
- Kuro M. Overview of the FGF23-Klotho axis. *Pediatr Nephrol* 2010, 25(4):583-590.
- Kurosu H et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005, 309(5742): 1829-1833
- Kussman MJ, Goldstein HH, Gleason RE. The clinical course of diabetic nephropathy. *JAMA* 1976;236:1861–1863
- Kuvin J. T., A. R. Patel, K. A. Sliney et al., “Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude,” *American Heart Journal*, vol. 146, no. 1, pp. 168–174, 2003
- Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:1-13.
- Kwon HN, Lim H. Relationship between serum vitamin D status and metabolic risk factors among Korean adults with prediabetes. *PloS One* 2016; 11: e0165324
- Laclaustra M., Navas-Acien A., Stranges S., Ordovas J.M., Guallar E. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. Adults: National health and nutrition examination survey (nhanes) 2003–2004. *Environ. Health Perspect.* 2009;117:1409–1413
- Laichuthai N, Abdul-Ghani M, Kosiborod M, Parksook WW, Kerr SJ, DeFronzo RA. Newly Discovered Abnormal Glucose Tolerance in Patients With Acute Myocardial Infarction and Cardiovascular Outcomes: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020 Aug;43(8):1958-1966
- Laitinen T, Lindström J, Eriksson J, et al Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in persons with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 2011; 28: 699–704
- Lambeth SM, Carson T, Lowe J, Ramaraj T, Leff JW, Luo L, et al. Composition, diversity and abundance of gut microbiome in prediabetes and type 2 diabetes. *J Diabetes Obes* 2015;2:1–7
- Lamparter J, Raum P, Pfeiffer N, Peto T, Höhn R, Elflein H, Wild P, Schulz A, Schneider A, Mirshahi A. Prevalence and associations of diabetic retinopathy in a large cohort of prediabetic subjects: the Gutenberg Health Study. *J Diabetes Complications* 1989; 28: 482-487
- Lang GE (ed): *Diabetic Retinopathy.* Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2007, vol 39, pp 13–30
- Lavie L. and P. Lavie, “Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link,” *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 6, pp. 1467–1484, 2009
- Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder,” *Sleep Medicine Reviews*, vol. 7, no. 1, pp. 35– 51, 2003
- Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea,” *Frontiers in Bioscience*, vol. E4, no. 4, pp. 1391–1403, 2012
- Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, et al. Peripheral neuropathy and nerve dysfunction in individuals at high risk for type 2 diabetes: the PROMISE cohort. *Diabetes Care* 2015; 38: 793–800.
- Lee EJ, Heo W, Kim JY, Kim H, Kang MJ, Kim BR, et al. Alteration of inflammatory mediators in the upper and lower airways under chronic intermittent hypoxia: preliminary animal study. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:4327237
- Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Cho SH, Sung MW, Lee HS. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010 Jul;42(7):503-8
- Lee JM, Gebremariam A, Woolford SJ, Tarini BA, Valerio MA, Bashir S, et al. A risk score for identifying overweight adolescents with dysglycemia in primary care settings. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2013;26(5-6):47788
- Lee WL, Cheung AM, CapeD, et al. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetescare* 2000; 23:962-968
- Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000; 102: 179–84
- Leung DY, Leung M. Non-invasive/invasive imaging: significance and assessment of coronary microvascular dysfunction. *Heart.* 2011;97:587-95
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379: 165–180
- Leviton EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2147_55
- Lévy P., M. Kohler, W. T. McNicholas et al., “Obstructive sleep apnoea syndrome,” *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 1, article 15015, 2015
- Li CL, Tsai ST, Chou P. Relative Role of Insulin Resistance and Beta-Cell Dysfunction in the Progression to Type 2 diabetes--The Kinmen Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59:225–232.
- Li F, Xia K, Li C, Yang T. Retinol-binding protein 4 as a novel risk factor for cardiovascular disease in patients with coronary artery disease and hyperinsulinemia. *Am J Med Sci.* 2014 Dec;348(6):474-9

- Li S, Shin HJ, Ding EL, et al. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2009; 302:179–188.
- LI X, SHIMIZU Y, KIMURA I. Gut microbial metabolite short-chain fatty acids and obesity. *Biosci Microbiota Food Health*. 2017; 36(4): 135–140
- Li Y, Shi B, Li S. Association between serum chemerin concentrations and clinical indices in obesity or metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 3;9(12):e113915
- Liang Z, Yu K, Wu B, Zhong Y, Zeng Q. The elevated levels of plasma chemerin and C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2015 Jul;31(7):953-6
- Lieuw-A-Fa MLM, Van Hinsbergh VWM, Teerlink T, et al. Increased levels of N ϵ -(carboxymethyl)lysine and N ϵ -(carboxyethyl)lysine in type 2 diabetes patients with impaired renal function: correlation with markers of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 631–636
- Ligthart S, van Herpt TT, Leening MJ, et al. Lifetime risk of developing impaired glucose metabolism and eventual progression from prediabetes to type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 44–51
- Lindmark, E., Tenno, T. and Siegbahn, A. Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocyte tissue factor expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20, 2322–2328
- Linna H, Suija K, Rajala U, et al. The association between impaired glucose tolerance and soluble CD40 ligand: a 15-year prospective cohort study. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1243-1249
- Linssen PBC, Veugen MGJ, Henry RMA et al. Associations of (pre)diabetes with right ventricular and atrial structure and function: the Maastricht Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Jun 15;19(1):88
- Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020 Feb 25;2020:9879463.
- Liu E, Meigs J, Pittas A, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham offspring study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627–1633
- Liu HH, Cao YX, Li S, et al. Impacts of Prediabetes Mellitus Alone or Plus Hypertension on the Coronary Severity and Cardiovascular Outcomes. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1039-1046
- Liu J, Grundy SM, Wang W, Smith Jr. SC, Vega GL, Wu Z, et al. Ten year risk of cardiovascular incidence related to diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome. *Am Heart J* 2007;153:552_8
- Liu Jian-Jun et al. Association of plasma soluble a-klotho with pro-endothelin-1 in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 233 (2014) 415-418
- Liu X, Zhang B, McBride JD, Zhou K, Lee K, Zhou Y, Liu Z, Ma JX. Antiangiogenic and antineuroinflammatory effects of kallistatin through interactions with the canonical Wnt pathway. *Diabetes* 2013;62(12):4228–4238
- Liu Y, Bledsoe G, Hagiwara M, Shen B, Chao L, Chao J. Depletion of endogenous kallistatin exacerbates renal and cardiovascular oxidative stress, inflammation, and organ remodeling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303 (8):F1230–F1238
- Liu Y, Li J, Zhang Z, Tang Y, Chen Z, et al. Endocrinological analysis of endothelium-dependent vasodilation in middle-aged patients with impaired glucose tolerance during prediabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2014; 7: 697-702.
- Lixandru D et al. Diet and paroxonase 1 enzymatic activity in diabetic foot patients from Romania and Belgium: Favorable association of high flavonoid dietary intake with arylesterase activity. *Ann Nutr Metab*. 2010; 56:294-301
- Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016;8:51
- Lombardi C., et al. Obstructive sleep apnea syndrome and autonomic dysfunction. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 221 (2019) 102563
- Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74: 834–8.
- Lorenz MW, Price JF, Robertson C, Bots ML, Polak JF, Poppert H, et al. Carotid intima-media thickness progression and risk of vascular events in people with diabetes: results from the PROG-IMT collaboration. *Diabetes Care*. 2015;38:1921–9
- Lorenzo C, Haffner SM. Performance characteristics of the new definition of diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 2010; 33: 335-337
- Lorenzo C, Hartnett S, Hanley AJ, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance have distinct lipoprotein and apolipoprotein changes: the insulin resistance atherosclerosis study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:162230
- Louis S, Tappu R-M, Damms-Machado A, Huson DH, Bischoff SC. Characterization of the gut microbial community of obese patients following a weight-loss intervention using whole metagenome shotgun sequencing. *PLoS One* 2016;11:e0149564

- Low LA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34:57–61
- Lowenstein, L., et al., 2008. The relationship between obstructive sleep apnea, nocturia, and daytime overactive bladder syndrome in women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198 (5) (598.e1–5)
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111–17
- Lurbe E, Redon J, Kesani A, et al: Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805
- Lutgens E, Daemen MJ. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2002;12:27-32;
- Lyons TJ et al. Toxicity of mildly modified low-density lipoproteins to cultured retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Diabetes*. 1994; 43:1090-5
- Mackness B et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly prospective study. *Circulation*. 2003; 107:2775-9
- Mackness B, Mackness M, Arrol S, et al. Serum PON 1 55 and 192 polymorphism and paraoxonase activity and concentration in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1998; 139:341–349;
- Mackness M, Mackness B: Paraoxonase 1 and atherosclerosis: is the gene or the protein more important? *Free Radic Biol Med* 2004, 37, 1317–1323.
- Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286:152–154
- Mac-Moune Lai F, Szeto CC, Choi PC, Ho KK, Tang NL, Chow KM et al. Isolate diffuse thickening of glomerular capillary basement membrane: a renal lesion in prediabetes? *Mod Pathol* 2004; 17: 1506–1512
- Mahdy RA, Nada WM, Hadhoud KM, El-Tarhony SA. The role of vascular endothelial growth factor in the progression of diabetic vascular complications. *Eye (Lond)*. 2010;24(10):1576-84
- Mahmud F., M. Earing, R. Lee, et al. “Altered endothelial function in asymptomatic male adolescents with type 1 diabetes,” *Congenital Heart Disease*, vol. 1, no. 3, pp. 98–103, 2006
- Malherbe P. et al. cDNA cloning of a novel secreted isoform of the human receptor for advanced glycation end products and characterization of cells co-expressing cell-surface scavenger receptors and Swedish mutant amyloid precursor protein. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;71:159-70
- Manin G, Pons A, Baltzinger P, et al. Obstructive sleep apnoea in people with type 1 diabetes: prevalence and association with micro- and macrovascular complications. *Diabet Med*. 2015;32:90–6
- Mansour-Ghanaei F, Jafarnejad A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and prediabetes. *J Pioneer Med Sci* 2016;6:6e9
- Marchetti P, Coppelli A, Giannarelli R. Pathophysiological links between diabetes and heart disease. *Medicographia* 2007; 29: 213-219
- Marchetti P, Del Guerra S, et al. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5535–5541
- Marchetti P, Dotta F, Lauro D, Purrello F. An overview of pancreatic beta-cell defects in human type 2 diabetes: implications for treatment. *Regul Pept*. 2008;146(1–3):4–11
- Marfella R, Quagliari L, Nappo F, et al. Acute hyperglycemia induces oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest*. 2001;108:635–636
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365: 104653
- Markus MRP, et al., Prediabetes is associated with microalbuminuria, reduced kidney function and chronic kidney disease in the general population, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2018 Mar;28(3):234-242
- Martinez Ceron E., R. Casitas Mateos, and F. Garcia-Rio, “Sleep apnea–hypopnea syndrome and type 2 diabetes. A reciprocal relationship?,” *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*, vol. 51, no. 3, pp. 128–139, 2015
- MaserRE, SteenkisteAR, DormanJS, etal. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456–1461
- Mathiesen ER, Ronn B, Storm B, Foght H, Deckert T . The natural course of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: a 10-year prospective study. *Diabet Med* 1995; 12:482–487
- Matsue Y, Suzuki M, Nakamura R, Abe M, Ono M, Yoshida S, et al. Prevalence and prognostic implications of pre-diabetic state in patients with heart failure. *Circ J* 2011;75:2833–9
- Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Tominaga Y: High serum concentrations of soluble E-selectin in patients with impaired glucose tolerance hyperinsulinemia. *Atherosclerosis* 152: 415-420, 2000
- Matsuo K, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin functions to attenuate cardiac hypertrophic response. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Feb;79:195-202

- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7):412-419
- Mattsson N, Magnussen CG, Ronnema T, Mallat Z, Benessiano J, Jula A, et al. Metabolic syndrome and carotid intima media thickness in young adults: Role of apolipoproteins B, Apolipoprotein A-I, C-reactive protein, and secretory phospholipase A2: The cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1861–6
- Mauer SM, Steffes MW, Connett J, et al. The development of lesions in the glomerular basement membrane and mesangium after transplantation of normal kidneys to diabetic patients. *Diabetes* 1983; 32:948
- Mayaudon H., P. O. Miloche, and B. Bauduceau, “A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes,” *Diabetes and Metabolism*, vol. 36, no. 6, pp. 450–454, 2010
- McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Ledwis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24:460–4
- McBride JD, Jenkins AJ, Liu X, et al. Elevated circulation levels of an antiangiogenic SERPIN in patients with diabetic microvascular complications impair wound healing through suppression of Wnt signaling. *J Invest Dermatol* 2014;134(6):1725–1734
- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin EndocrinolMetab* 2001;86:713–718
- McFarlane SI, Farag A, Sowers J. Calcium antagonists in patients with type 2 diabetes and hypertension. *CardiovascDrugRev* 2003;21:105–118
- McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol.*, 2008, 103:3029–3035
- McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of Metabolic Markers to Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139:802–809
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428-35
- Meigs JB, D’Agostino RB Sr, Nathan DM, Ritai N, Wilson PW. Longitudinal association of glycemia and microalbuminuria: the Framingham Offspring Study. *Diabet Care* 2002; 25:977–983
- Meijer RI, de Boer MP, Groen MR et al. (2012) Insulin-induced microvascular recruitment in skin and muscle are related and both are associated with whole body glucose uptake. *Microcirculation*
- Mellbin LG, Ryden L, Brismar K, Morgenthaler NG, Ohrvik J, Catrina SB: Copeptin, IGFBP-1, and cardiovascular prognosis in patients with type 2 diabetes and acute myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Diabetes Care* 2010, 33: 1604–1606
- Melsom T, Mathisen UD, Ingebretsen OC, Jenssen TG, Njølstad I, Solbu MD et al. Impaired fasting glucose is associated with renal hyperfiltration in the general population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1546–1551.
- Melsom T, Schei J, Stefansson T, et al. .Prediabetes and Risk of Glomerular Hyperfiltration and Albuminuria in the General Nondiabetic Population: A Prospective Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2016 Jun;67(6):841-50
- Menke A, Casagrande S, Cowie C. Contributions of A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose to prediabetes prevalence: NHANES 2011-2014. *Ann Epidemiol.* 2018 Oct;28(10):681-685.e2
- Meplan C., Crosley L.K., et al. Genetic polymorphisms in the human selenoprotein P gene determine the response of selenoprotein markers to selenium supplementation in a gender-specific manner (the selgen study) *FASEB J.* 2007;21:3063–3074
- Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK, Dryson E, Scott AJ, Wild CJ. Microalbuminuria in a middle-aged workforce. Effect of hyperglycemia and ethnicity. *Diabetes Care* 1993; 16: 1485-1493
- Mete T., Y. Yalcin, D. Berker et al., “Obstructive sleep apnea syndrome and its association with vitamin D deficiency,” *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 36, no. 9, pp. 681–685, 2013
- Miao RQ, Agata J, Chao L, Chao J. Kallistatin is a new inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2002;100:3245–3252
- Mine, S., Okada, Y., Tanikawa, T., Kawahara, C., Tabata, T. and Tanaka, Y. Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 344, 780–785
- Misu H., Ishikura K., Kurita S. et al. Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2012;7:e34952
- Mitani H et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension* 2002; 39: 838–843
- Miyauchi H, Minamino T, Tateno K, Kunieda T, Toko H, Komuro I. Akt negatively regulates the in vitro lifespan of human endothelial cells via a p53/p21- dependent pathway. *EMBO J* 2004;23:212e20
- Moebus S, Stang A, Mohlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population based cohort—results of the Heinz Nixdorf Recall study. *Diabetologia* 2009;52:81_9

- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis in the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32:64-78
- Mogensen CE, Cooper ME. Diabetic renal disease: from recent studies to improved clinical practice. *Diabet Med* 2004;21(1):4-17
- Mogensen CE, Christensen CK: Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1984; 311:89-93
- Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, et al: Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346:1080-1084
- Mohamed AK1, Bierhaus A, Schiekofer S, Tritschler H, Ziegler R, Nawroth PP. The role of oxidative stress and NF-kappaB activation in late diabetic complications. *Biofactors*. 1999;10(2-3):157-67
- Mohammadreza B, Farzad H, Davoud K, Fereidoun ProfAF. Prognostic significance of the complex “Visceral Adiposity Index” vs. simple anthropometric measures: Tehran lipid and glucose study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:20
- Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol*. 1985;17:391-5.
- Monnier L, Mas E, Ginot C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681-1687
- Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat ClinPract Endocrinol Metab* 2009;5:1509
- Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-2184
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A: Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006, 52: 112-119
- Mottillo S. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-32
- Muecke R., Schomburg L., Buentzel J., Kisters K., Micke O. Selenium or no selenium—That is the question in tumor patients: A new controversy. *Integr. Cancer Ther*. 2010;9:136-141
- Mueller A.S., Pallauf J. Compendium of the antidiabetic effects of supranutritional selenate doses. In vivo and in vitro investigations with type ii diabetic db/db mice. *J. Nutr. Biochem*. 2006;17:548-560
- Müller G, Parfentyeva E, Olschewsky J, Bornstein SR, Schwarz PE. Assessment of small fiber neuropathy to predict future risk of type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2013 Dec;7(4):269-73
- Müller M, Hernández MAG, Goossens G, Reijnders D, Holst J, Jocken JWE, van Eijk H, Canfora EE, Blaak EE. Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep*. 2019; 29;9(1):12515
- Muñoz A, Costa M. Nutritionally mediated oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:1-10
- Najafian B, Fogo AB, Lusco MA, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Diabetic Nephropathy*. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: e37- 38
- Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385_94
- Nakatani T et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23)-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009; 23:433-441
- Namekata T, Shirai K, et al. Estimating the extent of subclinical arteriosclerosis of persons with prediabetes and diabetes mellitus among Japanese urban workers and their families: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 52
- Nannapaneni S., K. Ramar, and S. Surani, “Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: a comprehensive literature review,” *World Journal of Diabetes*, vol. 4, no. 6, pp. 238-244, 2013,.
- Narumi T et al. Impact of serum omentin-1 levels on cardiac prognosis in patients with heart failure. *Cardiovascular Diabetology* 2014, 13:84
- Natali A, Toschi E, Baldeweg S, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1133-40
- Natali A, Vichi S, Landi P, et al. Coronary atherosclerosis in type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632-641
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30:753-759
- Nayak SB, Duncan H, Laloo S, et al. Correlation of microalbumin and sialic acid with anthropometric variables in type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(1):243-7
- Nazare JA, Smith J, Borel AL, et al. Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol* 2015; 115: 307-15

- Neeland I et al. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):715-725.
- Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: e439–47
- Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism* 2017; 67: 80–89
- Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018; 137: 1391–406.
- Neves KB, Nguyen Dinh Cat A, Lopes RA, Rios FJ, Anagnostopoulou A, Lobato NS, de Oliveira AM, Tostes RC, Montezano AC, Touyz RM. Chemerin Regulates Crosstalk Between Adipocytes and Vascular Cells Through Nox. *Hypertension.* 2015 Jul 6. pii: HYPERTENSIONAHA.115.05616
- Nevill, A.M.; Stewart, A.D.; Olds, T.; Holder, R. Relationship between adiposity and body size reveals limitations of BMI. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2006, 129, 151–156
- Ng ZX et al. Soluble Receptor for Advanced Glycation End-Product (sRAGE)/Pentosidine Ratio: A Potential Risk Factor Determinant for Type 2 Diabetic Retinopathy. *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 7480-7491
- Nishi T, Babazono A, Maeda T, Imatoh T and Une H: Evaluation of the fatty liver index as a predictor for the development of diabetes among insurance beneficiaries with prediabetes. *J Diabetes Investig.* 6:309–316. 2014
- Nishio E et al. Cigarette smoke extract inhibits plasma paroxonase activity by the modification of the enzymes' free thiols. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 236: 289-93;
- Niu J. and P.E. Kolattukudy, Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond)*, 2009. 117(3): p. 95-109
- Niu Y, Yang Z, Li X, et al. Association of osteoprotegerin with impaired glucose regulation and microalbuminuria: the REACTION study. *BMC Endocr Disord.* 2015 Dec 1;15:75
- Norhammar A., A. Tenerz, G. Nilsson et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: A prospective study, *The Lancet*, 2002; vol. 359, no. 9324, pp. 2140–2144
- Novo, S., Basili, S., Tantilillo, R. et al. Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis. *Stroke* 2005; 36, 673–675
- Odetti P. et al. Chromatographic quantization of plasma and erythrocyte pentosidine in diabetic and uremic subjects. *Diabetes* 1992; 41: 153–159
- Oh MR, Jung SJ, Bae EJ et al. Clinical Characteristics and Associated Risk Factors of Prediabetes in the Southwestern Region of Korea from 2010–2019. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1114
- Oh TJ, Lim S, Kim KM, Moon JH, Choi SH, Cho YM. et al. One-hour postload plasma glucose concentration in people with normal glucose homeostasis predicts future diabetes mellitus: a 12-year community-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Apr;86(4):513-519.
- Ohara Y, Sayegh HS, Yamin JJ, Harisson DG. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase by protein kinase. *C. Hypertension*, 25 (1995), pp. 415-420
- Ohlson LO, Larsson B, SvärdsuddK, et al. The Influence of Body Fat Distribution on the Incidence of Diabetes Mellitus. 13.5 Years of Follow-Up of the Participants in the Study of Men Born in 1913. *Diabetes* 1985; 34:1055–1058
- Okada R, Yasuda Y, Tsushita K, Wakai K, Hamajima N, Matsuo S. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1821–1825
- Okorodudu, D.O.; Jumean, M.F.; Montori, V.M. et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Obes. (Lond.)* 2010, 34, 791–799
- Okpechi IG. et al. Microalbuminuria and the metabolic syndrome in non-diabetic black Africans. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4:365–367;
- Olafsdottir E, Andersson DK, Dedorsson I, Stefánsson E. The prevalence of retinopathy in subjects with and without type 2 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2014 Mar;92(2):133-7
- Oliver E, McGillicuddy F, Phillips C, Toomey S, Roche HM. The role of inflammation and macrophage accumulation in the development of obesity-induced type 2 diabetes mellitus and the possible therapeutic effects of long-chain n-3 PUFA. *Proc Nutr Soc* 2010;69:232-43
- Olson DE, Rhee MK, Herrick K, Ziemer DC, Twombly JG, Phillips LS. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33: 2184-2189
- Olson LK, Redmon JB, Towle HC, Robertson RP: Chronic exposure of HIT cells to high glucose concentrations paradoxically decreases insulin gene transcription and alters binding of insulin gene regulatory protein. *J Clin Invest* 1993; 92:514–519

- Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ et al. A systematic review: burden severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*, 2013, 230:258-67
- Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35(4):873e8
- Osei K, Gaillard T, Schuster DP: Pathogenetic mechanisms of impaired glucose tolerance and type II diabetes in African- Americans: the significance of insulin secretion, insulin sensitivity, and glucose effectiveness. *Diabetes Care* 20:396– 404, 1997
- Osłowski CM, Hara T, O’Sullivan-Murphy B, Kanekura K, Lu S, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced beta cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab* 2012; 16:265–73
- Osterby R, Gundersen HJG, Horlyck A, et al. Diabetic glomerulopathy: structural characteristics of the early and advanced stages. *Diabetes* 1983; 32:79
- Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S: Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 1997; 46: 2096-2101
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.
- Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhisa M, et al. The Endoplasmic Reticulum Chaperone Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54:657–663
- Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:45761
- Paddock E, Hohenadel MG, Piaggi P, et al. One-hour and two-hour postload plasma glucose concentrations are comparable predictors of type 2 diabetes mellitus in Southwestern Native Americans. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1704-1711
- Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1708–1714
- Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, Day A, Hanlon EC, Abraham V, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care*. 2012;35:2384–9.
- Pan HY, Guo L, Li Q: Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010,
- Pappachan JM, Babu S, Krishnan B and Ravindran NC: Non-alcoholic fatty liver disease: A clinical update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017; 5:384–393.
- Paragh G et al. The serum paroxonase activity in patients with chronic renal failure and hyperlipidemia. *Nephron*. 1998; 80:166-70
- Parati, G., Di Rienzo, M., Mancia, G., How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J. Hypertens*. 2016; 18 (1), 7–19;
- Parildar H et al. Carotid Artery Intima Media Thickness and HsCRP; Predictors for Atherosclerosis in Prediabetic Patients? *Pak J Med Sci*. 2013 Apr;29(2):495-9.
- Park K, Steffes M, Lee DH, et al. Association of Inflammation With Worsening HOMA-insulin Resistance. *Diabetologia* 2009; 52:2337–2344
- Park K., Rimm E.B., Siscovick D.S., Spiegelman D., Manson J.E., Morris J.S., Hu F.B., Mozaffarian D. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diabetes Care*. 2012;35:1544–1551
- Park Y, Kim NH, Kwon TY, Kim SG. A novel adiposity index as an integrated predictor of cardiometabolic disease morbidity and mortality. *Sci Rep*. 2018 Nov 13;8(1):16753
- Pashayan AG, Passannante AN, Rock P. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America*. 2005; 23: 43143
- Patz A. Retinal Neovascularisation: Early Contributions of Professor Michaelson and Recent Observations. *Br J Ophthalmol* 1984; 68(1):42–46.
- Pendergrass M, Bertoldo A, Bonadonna R, Nucci G, Mandarino L, Cobelli C, DeFronzo RA. Muscle glucose transport and phosphorylation in type 2 diabetic, obese nondiabetic, and genetically predisposed individuals. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E92– E100
- Perciaccante, A., Fiorentini, A., Paris, A., Serra, P. & Tubani, L. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. *BMC Cardiovasc. Disord*. 6, 19 (2006).
- Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, et al: Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348:2285-2293
- Petit JM, Guieu B, Terriat B et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*., 2009, 94:4103–4106.
- Piche ME, Despres JP, Pascot A, Nadeau A, Tremblay A, Weisnagel SJ, Bergeron J, Lemieux S: Impaired fasting glucose vs. glucose intolerance in pre-menopausal women: distinct metabolic entities and cardiovascular disease risk? *Diabet Med* 2004; 21:730 –737

- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J.* 2016;37(29):2315–2381
- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986;74:1399–6.
- Pimenta WP, Santos ML, Cruz NS, Aragon FF, Padovani CR, Gerich JE: Brazilian individuals with impaired glucose tolerance are characterized by impaired insulin secretion. *Diabetes Metab*, 2002; 28: 468–476
- Piovezan R. D., C. Hirotsu, M. C. Feres et al., “Obstructive sleep apnea and objective short sleep duration are independently associated with the risk of serum vitamin D deficiency,” *PLoS One*, vol. 12, no. 7, article e0180901, 2017
- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1: 168–188;252–266
- Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33: 2021–2023
- Plantinga LC, Crews DC, Coresh J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in US adults with undiagnosed diabetes or prediabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:673–682
- Plotnick GD, Coretti MC, Vogel RA. Effect of antioxidant vitamins on the transient impairment of endothelium-dependent brachial artery vasoactivity following a single high-fat meal. *JAMA*, 278 (1997), pp. 1682–1686
- Pober JS, Min W. Endothelial cell dysfunction, injury and death. *Handbook of experimental pharmacology* 2006;176(part 2):135_56
- Poh R. et al. Paroxonase activity as a predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41;1231-46
- Poirier P, Giles T, Bray G, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Circulation.* 2006;113:898–918
- Poitout V, Hagman D, Stein R, Artner I, Robertson RP, Harmon JS. Regulation of the insulin gene by glucose and fatty acids. *J Nutr.* 2006; 136(4):873–876
- Polak J, Shimoda LA, Drager LF, Udem C, McHugh H, Polotsky VY, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure. *Sleep.* 2013;36:1483–90; 1490A–1490B.
- Popa L, Popa AR, Rus M, Zaha AA, Bungau S, Tit DM, Corb Aron RA and Zaha DC: Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Diagnostics.* 10(314)2020
- Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Bermacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J and Cusi K: High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 100:2231–2238. 2015
- Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE: Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetes* 1994; 43:1248-1253
- Prakash R, Somanath PR, El-Remessy AB, et al. Enhanced cerebral but not peripheral angiogenesis in the Goto-Kakizaki model of type 2 diabetes involves VEGF and peroxynitrite signaling. *Diabetes.* 2012;61:1533–42
- Priya MM, Amutha A, Pramodkumar TA, et al. b-Cell function and insulinsensitivity in normal glucose-tolerant subjects stratified by 1-hour plasman glucose values. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18:29–33
- Punjabi N.M., Shahar E., Redline S., Gottlieb D.J., Givelber R., Resnick H.E. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 2004 Sep 15; 160(6): 521-30
- Putz Z, Nemeth N, Istenes I et al (2013) Autonomic dysfunction and circadian blood pressure variations in people with impaired glucose tolerance. *Diabet Med* 30:358–362
- Putz Z. et al. Noninvasive evaluation of neural impairment in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2009;32:181–183
- Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Circulation.* 1998 Aug 4;98(5):398-404
- Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1097-102
- Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003;26:2910_4.
- Qiao Q, Nakagami T, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Balkau B, Iwamoto Y, Tajima N, the International Diabetes Epidemiology Group, the DECODA Study Group: Comparison of the fasting and the 2-hour glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts. *Diabetologia* 2000; 43:1470–1475

- Qiau Q, Hu G, Tuomilehto J, Balkau B, Bord-Johnsen K, for the DECODE Study Group: Age and sex specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. In Proceedings of the 37th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Group, 2002. Oxford, U.K., European Diabetes Epidemiology Group, 2002, p. A37
- Quattrini C., M. Jeziorska, M. Tavakoli, P. Begum, A. J. M. Boulton, and R. A. Malik, "The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy," *Diabetologia*, vol. 51, no. 6, pp. 1046–1050, 2008
- Rabilloud T, Heller M, Gasnier F, Luche S, Rey C, et al. Proteomics analysis of cellular response to oxidative stress: evidence for in vivo over-oxidation of peroxiredoxins at their active site. *J Biol Chem* 2002; 277: 19396–19401
- Rajala MW. et al. Mini review: the adipocyte—at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144:3765–73
- Rajala U, Pajunpaa H, Koskela P, Keinanen-Kiukaanniemi S. High cardiovascular disease mortality in subjects with visual impairment caused by diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2000; 23:957–961
- Ram J, Snehalatha C, Selvam S, Nanditha A, Shetty AS, Godsland IF, Johnston DG, Ramachandran A. Retinol binding protein-4 predicts incident diabetes in Asian Indian men with prediabetes. *Biofactors*. 2015 May 6;41(3):160-5
- Ramachandran A, Arun N, Shetty AS, Snehalatha C. Efficacy of primary prevention interventions when fasting and postglucose dysglycemia coexist: analysis of the Indian Diabetes Prevention Programmes (IDPP-1 and IDPP-2) *Diabetes Care*. 2010;33:2164–2168
- Ramachandran A, Sivasankari S, Satyavani K, Vijay V: Insulin secretion and action show differences in impaired fasting glucose and in impaired glucose tolerance in Asian Indians. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19:329–332
- Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A et al. Visceral Adiposity Index as an Independent Marker of Subclinical Atherosclerosis in Individuals Prone to Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2019 Sep 1;26(9):821-834
- Randrianarisoa E, Rietig R, et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery—an update following a novel risk factor profiling. *Vasa*. 2015 Nov;44(6):444-50.
- Rasche K, Keller T, Tautz B, Hader C, Hergenc G, Antosiewicz J, et al. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *Eur J Med Res*. 2010;15(Suppl 2):152–6.
- Rashid S, Uffelman KD, Lewis GF The mechanism of HDL lowering in hypertriglyceridemic, insulin-resistant states. *J Diabetes Compl* 2002; 16:24–28
- raUmeno A, Yoshino K, Hashimoto Y, et al. Multi-Biomarkers for Early Detection of Type 2 Diabetes, Including 10- and 12-(Z,E)-Hydroxyoctadecadienoic Acids, Insulin, Leptin, and Adiponectin. *PLoS One*. 2015 Jul 1;10(7):e0130971
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967:363–78
- Ray L, Ravichandran K, Nanda SK. Comparison of Lipid Accumulation Product Index with Body Mass Index and Waist Circumference as a Predictor of Metabolic Syndrome in Indian Population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2018 Jun;16(5):240-245
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin, T. Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:207–223.
- Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci* 2016;23:1-18
- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C: Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54: 60–68
- Rein P, Beer S, Saely CH, Vonbank A, Drexel H. Prevalence of impaired glucose metabolism in individuals with peripheral arterial disease. *Int J Cardiol* 2010;144:243–4
- Reis JP, Allen NB, Bancks MP, Carr JJ, Lewis CE, Lima JA, Rana JS, Gidding SS, Schreiner PJ. Duration of Diabetes and Prediabetes During Adulthood and Subclinical Atherosclerosis and Cardiac Dysfunction in Middle Age: The CARDIA Study. *Diabetes Care*. 2018 Apr;41(4):731-738
- Rema M, Mohan V, Deepa R, Ravikumar R. Chennai Urban Rural Epidemiology Study-Association of carotid intima-media thickness and arterial stiffness with diabetic retinopathy: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-2). *Diabetes Care* 2004; 27:1962–1967
- Remus Popa A, Fratila O, Rus M, Anca Corb Aron R, Vesa CM, Pantis C, Diaconu C, Bratu O, Bungau S and Nemeth S: Risk factors for adiposity in the urban population and influence on the prevalence of overweight and obesity. *Exp Ther Med*. 20:129–133. 2020.,
- Rezania, K., Soliven, B., Rezai, K. A. & Roos, R. P. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic polyneuropathy: The role of pain and depression. *Med. Hypotheses* 76, 538–542 (2011)

- Riphagen IJ, Boertien WE, et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular and All-cause mortality in patients with type 2 diabetes (ZODIAC-31). *Diabetes Care* 2013; 36: 3201–3207
- Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B et al. The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells. *Diabetologia* 2012; 55:1514–1525
- Rittig K, Peter A, Baltz KM, et al. The CCR2 promoter polymorphism T-960A, but not the serum MCP-1 level, is associated with endothelial function in prediabetic individuals. *Atherosclerosis*. 2008 Jun;198(2):338–46.
- Rittig K, Staib K, Machann J et al. Perivascular fatty tissue at the brachial artery is linked to insulin resistance but not to local endothelial dysfunction. *Diabetologia*. 2008; 51:2093–2099
- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl 1):S119–S124
- Roden M., Prskavec M., Furnsinn C., et al. Metabolic effect of sodium selenite: Insulin-like inhibition of glucagon-stimulated glycogenolysis in the isolated perfused rat liver. *Hepatology*. 1995;22:169–174
- Rodriguez BL, Abbott RD, Fujimoto W, Waitzfelder B, Chen R, Masaki K, et al. The American Diabetes Association and World Health Organization classifications for diabetes: their impact on diabetes prevalence and total and cardiovascular disease mortality in elderly Japanese-American men. *Diabetes Care*. 2002; 25: 951–5
- Rodriguez BL, Lau N, Bruchfiel CM, Abbott RD, Sharp DS, Yano K, et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality. The Honolulu Heart Program. *Diabetes Care* 1999;22:1262_5
- Roos MH, Eringa EC, van Rodijnen WF, van Lambalgen TA, ter Wee PM, Tangelder GJ. Preglomerular and postglomerular basal diameter changes and reactivity to angiotensin II in obese rats. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:898–905
- Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, De-Fronzo RA: Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 80:1037–1044, 1987
- Rota, E. et al. Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 76, 152–154 (2007)
- Rota, E. et al. Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 10, 348–353 (2005).
- Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res* 2000;8:673-75
- Ruef J, Peter K, Nordt TK, et al. Oxidative stress and atherosclerosis: its relationship to growth factors, thrombus formation and therapeutic approaches. *Thromb Haemost* 1999;82 (suppl 1):32-7
- Russo SB, Ross JS, Cowart LA. Sphingolipids in obesity, type 2 diabetes, and metabolic disease. *Handb Exp Pharmacol* 2013;216:373-401
- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, et al. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Incident Cardiovascular Events in the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2005; 54:3252–3257
- Ryan S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *J Physiol*. 2017;595:2423–30
- Saber GY, Kasabri V, Saleh MI, et al. Increased irisin versus reduced fibroblast growth factor 1 (FGF1) in relation to adiposity, atherogenicity and hematological indices in metabolic syndrome patients with and without prediabetes. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2019 Mar 6
- Sabzwari. M.J, Ahmad. M, Majeed .M.T, Riaz .M, Umair M. Serum sialic acid concentration and type-2 diabetes mellitus. *Professional Med J*. 2006; 13(4): 508-10
- Sadikot SM, Nigam A, Das S, Bajaj S. et al. Comparing the ADA 1997 and the WHO 1999 criteria: prevalence of Diabetes in India Study. *Diabetes Res Clin Pract* 66:309–315, 2004
- Sahin M, M Karatas, M Sahin, et al. High prevalence of neuropathy in patients with impaired 60-minute oral glucose tolerance test but normal fasting and 120-minute glucose levels. *Minerva Endocrinol*. 2008 Dec;33(4):289-96.
- Saito I, Maruyama K, Eguchi E, et al. Low heart rate variability and sympathetic dominance modifies the association between insulin resistance and metabolic syndrome—the Toon Health Study. *Circ J*. 2017;81(10):1447–53
- Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, et al. Plasma carboxy-terminal pro vasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:2558–2564
- Salepci B., B. Caglayan, P. Nahid et al., “Vitamin D deficiency in patients referred for evaluation of obstructive sleep apnea,” *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 13, no. 4, pp. 607–612, 2017
- Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108:206–11
- Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:1245–9

- Santacruz A, Collado MC, García-Valdés L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. *Br J Nutr* 2010;104:83–92
- Santomauro AT, Boden G, Silva M, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, et al. Overnight lowering of free fatty acids with acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1999;48:1836–41
- Sartipy, P. and Loskutoff, D. J. Monocyte chemoattractant protein-1 in obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003; 100, 7265–7270
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22
- Saydah SH, Miret M, Sung J, Varas C, Gause D, Brancati FL. Postchallenge hyperglycemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care*. 2001; 24: 1397–402
- Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447–53
- Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, Furst A, Scholmerich J, Buchler C: Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005, 1732(1–3):96–102
- Schienkiewicz A, Schulze MB, Hoffmann K, et al. Body Mass Index History and Risk of Type 2 Diabetes: Results From the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:427–433
- Schmidt AM, Hori O, Brett J, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1521–8.
- Schmidt AM, Stern DM: RAGE: a new target for the prevention and treatment of the vascular and inflammatory complications of diabetes. *Trends Endocrin Met* 2000, 11:368–375
- Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: Interactions in health and disease. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012;8:160–171
- Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation* 2001;104:2266–8;
- Schoppet M, Hofbauer LC, Brinck-Schmal N, Varennes A, Goudable J, Richard M, Hawa G, Chapurlat R, Szulc P. Serum level of the phosphaturic factor FGF23 is associated with abdominal aortic calcification in men: The STRAMBO study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E575–E583
- Schroeder EB, Chambless LE, Liao D et al (2005) Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 28:668–674
- Schulz R., C. Hummel, S. Heinemann, W. Seeger, and F. Grimminger, “Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 165, no. 1, pp. 67–70, 2002
- Schweizer U., Brauer A.U., Kohrle J., Nitsch R., Savaskan N.E. Selenium and brain function: A poorly recognized liaison. *Brain Res. Rev.* 2004;45:164–178
- Sciacqua A, Perticone M, Miceli S, et al. Endothelial dysfunction and nonalcoholic liver steatosis in hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.*, 2011, 21:485e91
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818
- Sequist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *New Engl J Med* 1989; 320: 1161–1165
- Seiler S. et al. Plasma Klotho is not related to kidney function and does not predict adverse outcome in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2012; 83, 121–128
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA (2018) Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 9:1–24
- Shamsuzzaman A, Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ.* 2009; 108: 2469
- Sharma A, Ezekowitz JA. Diabetes, impaired fasting glucose and heart failure: It's not all about the sugar. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1153–6
- Sharma S, Christov M, Ix JH, Waikar SS. Clearance of FGF-23 during continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int* 2019
- Shaw JE, Zimmet PZ, de Courten M, et al. Impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. What best predicts future diabetes in Mauritius? *Diabetes care* 1999;22:399–402

- Shen H, Junrong Zhao , Ying Liu, Guangdong Sun. Interactions between and Shared Molecular Mechanisms of Diabetic Peripheral Neuropathy and Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res.* 2018 Jul 19;2018:3458615
- Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med* 2013;34:39–58
- Shen L, Zhang YG, Liu M, Qiang DC, Sun XL, et al. Increased arterial stiffness in subjects with pre-diabetes among middle aged population in Beijing, China. *Biomed Environ Sci* 2013; 26: 717-725
- Shevalye H, Lupachyk S et al. Prediabetic Nephropathy as an Early Consequence of the High-Calorie/High-Fat Diet: Relation to Oxidative Stress. *Endocrinology.* 2012; 153(3): 1152-1161
- Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M and Otsuki M: Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care.* 30:2940–2944. 2007
- Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men. *Atherosclerosis* 2011, 219(2):811-8
- Shimizu M, Furusyo N, Mitsumoto F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: results from the Kyushu and Okinawa population study (KOPS). *Atherosclerosis.* 2015;238:207–12
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793-801
- Shoelson, S. E., L. Herrero et A. Naaz. Obesity, inflammation, and insulin resistance. – *Gastroenterology*, 132, 2007, 2169-2180
- Shu-xia Guo, Xiang-hui Zhang, Jing-yu Zhang, et al. Visceral Adiposity and Anthropometric Indicators as Screening Tools of Metabolic Syndrome among Low Income Rural Adults in Xinjiang. *Scientific Reports* volume 6, Article number: 36091 (2016)
- Siegel-Axel DI, Ullrich S, Stefan N et al. Fetuin-A influences vascular cell growth and production of proinflammatory and angiogenic proteins by human perivascular fat cells. *Diabetologia.* 2014; 57:1057–1066
- Siklova M, Simonsen L, Polak J, Stich V, Bülow J. Effect of short-term hyperglycemia on adipose tissue fluxes of selected cytokines in vivo during multiple phases of diet-induced weight loss in obese women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 May;100(5):1949-56
- Simental-Mendía LE, Simental-Mendía E, Rodríguez-Hernández H, et al. The product of triglycerides and glucose as biomarker for screening simple steatosis and NASH in asymptomatic women *Ann Hepatol* 2016; 15 (5)
- Simeoni E. , Hoffmann, M. M., Winkelmann, B. Et al. Association between the A-2518G polymorphism in the monocyte chemoattractant protein-1 gene and insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2004; 47, 1574–1580
- Simo R, Hernández C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy (EUROCONDOR). *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25(1):23–33
- Singelton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24:1448–1453
- Singh LP. Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) and Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Aug 5;4.
- Singh SP, Singh A, Pati GK, et al. A study of prevalence of diabetes and prediabetes in patients of non-alcoholic fatty liver disease and the impact of diabetes on liver histology in coastal eastern India. *J Diabetes Mellitus* 2014;4(4):290e6.
- Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007?. *Curr Diab Rep.* 2007;6:420–424
- Sinha PK, Santr G, De D, Sah A, Biswas K, Bhattachary P, Ghosh P. Carotid intima-media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *J Assoc Physicians India.* 2012 Sep;60:14-8.
- Smaradottir MI, Ritsinger V, et al. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities - A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(2):69-76.
- Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2014 Jul-Aug;28(4):511-6
- Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for prediabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2006;29:1294-1299
- Smith AG, Singleton JR. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2013;27: 436-442
- Smith AG, Singleton JR. The diagnostic yield of a standardized approach to idiopathic sensory-predominant neuropathy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1021–1025
- Smith U, Kahn BB. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: role of adipogenesis, de novo lipogenesis and novel lipids. *J Intern Med* 2016; 280: 465–75

- Sobrevia L, Mann GE: Dysfunction of the endothelial nitric oxide signalling pathway in diabetes and hyperglycemia. *Exp Physiol* 1997; 82: 423-452
- Somers, V.K., et al., 2008. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52 (8), 686–717
- Sookoian S, Pirola CJ. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 2008; 49: 600-607
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053–1059
- Sowers JR. Effects of INS and IGF-I on vascular smooth muscle glucose and cation metabolism. *Diabetes* 1996;45(Suppl 3):S47–S51
- Sozer V, Himmetoglu S, Korkmaz GG, et al. Paraoxonase, oxidized low density lipoprotein, monocyte chemoattractant protein-1 and adhesion molecules are associated with macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Med.* 2014;105(3):237-44
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al (2011) Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 27:639–653
- Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabet Metab J.* 2019;43(1):3–30
- Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2604–2608
- Stacey RB, Leaverton PE, Schocken DD, Peregoy JA, Bertoni AG. Prediabetes and the association with unrecognized myocardial infarction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am Heart J* 2015; 170: 923-928
- Stefan N, Artunc F, Heyne N, Machann J, Schleicher ED, HäringHU. Obesity and renal disease: not all fat is created equal and not all obesity is harmful to the kidneys. *Nephrol DialTransplant* 2016; 31:726–730
- Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93–111
- Stein PK, Barzilay JI, Domitrovich PP, et al The relationship of heart rate and heart rate variability to non-diabetic fasting glucose levels and the metabolic syndrome: the Cardiovascular Health Study. *Diabet Med* 2007; 24: 855–863
- Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. INS-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of INS to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94(3):1172–1179
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 97:2601–2610
- Steinke JM, SinaikoAR, Kramer MS, et al: The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. *Diabetes* 2005; 54:2164-2171
- Stems MS, Gardner TW. Neurodegeneration in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Curr Med Chem* 2013; 20(26):3241–3250.
- Steno Study Group. Effect of six months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy. *Lancet* 1982; 1:121
- Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325
- Stern D, Yan SD, Yan SF, et al. Receptor for advanced glycation endproducts: a multiligand receptor magnifying cell stress in diverse pathologic settings. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1615–1625
- Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, et al. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993;36:608–614.
- Stino A , Smith A. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig* 2017; 8: 646–655
- Stitt AW. Advanced glycation: an important pathologic event in diabetic and age related ocular disease. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 746–753
- Stolar MW, Chilton RJ. Type 2 diabetes, cardiovascular risk, and the link to insulin resistance. *Clin Ther.* 2003;25 supplB: B4-B31

- Storgaard H., B. Mortensen, T. Almdal, M. Laub, and L. Tarnow, "At least one in three people with type 2 diabetes mellitus referred to a diabetes centre has symptomatic obstructive sleep apnoea," *Diabetic Medicine*, vol. 31, no. 11, pp. 1460–1467, 2014
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23(3):295-301
- Su Y, Liu XM, Sun YM, Jin HB, Fu R, et al. (2008) The relationship between endothelial dysfunction and oxidative stress in diabetes and prediabetes. *Int J Clin Pract* 62: 877-882.
- Subramanian, S., et al., 2010. Sexual dysfunction in women with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 14 (1), 59–62
- Succurro E, Arturi F, Lugarà M, Grembale A, Fiorentino TV, Caruso V. et al. One-hour postload plasma glucose levels are associated with kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1922-1927
- Sugiyama S. et al. Plasma levels of pentosidine in diabetic patients: an advanced glycation end product. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1681–1688;
- Suliman ME, Heimbürger O, Barany P, et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1614–1622;
- Sumner C. J., S. Sheth, J. W. Griffin, D. R. Cornblath, and M. Polydefkis, "The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance," *Neurology*, vol. 60, no. 1, pp. 108–111, 2003
- Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2013; 6: 27-38
- Sun Y, Han J, Lin Z et al. Delayed insulin secretion response during an OGTT is associated with an increased risk for incidence of diabetes in NGT subjects. *J Diabetes Complications*. Nov-Dec 2016;30(8):1537-1543
- Sun ZJ, Wang JW, Chang DY, et al. Unstably controlled systolic blood pressure trajectories are associated with markers for kidney damage in prediabetic population: results from the INDEED cohort study. *J Transl Med*. 2020 May 12;18(1):194.
- Svensson MK, Lindmark S, Wiklund U, et al. Alterations in heart rate variability during everyday life are linked to insulin resistance. A role of dominating sympathetic over parasympathetic nerve activity? *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):91
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–2290
- Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet*. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10:36_46.
- Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379: 2279–90
- Tahrani A. A, A. Ali, N. T. Raymond et al., "Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 186, no. 5, pp. 434–441, 2012
- Tahrani A. A., "Obstructive sleep apnoea in diabetes: does it matter?," *Diabetes & Vascular Disease Research*, vol. 14, no. 5, pp. 454–462, 2017
- Takami S, Yamashita S, Kihara S, Kameda-Takemura K, Matsuzawa Y: High concentration of glucose induces the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis* 1998; 38: 35-41
- Takenouchi A, Tsuboi A, Kurata M, Fukuo K, Kazumi T. Carotid intima-media thickness and visit-to-visit HbA1c variability predict progression of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients with preserved kidney function. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3295747.
- Takeuchi M and Yamagishi S. Involvement of toxic AGEs (TAGE) in the pathogenesis of diabetic vascular complications and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 16: 845–858
- Tan B. et al. Omentin-1, a Novel Adipokine, Is Decreased in Overweight Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes* 57:801–808, 2008
- Tanaka S, Kanazawa I, Sugimoto T. Nerve conduction velocity is negatively associated with intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in men with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018 Dec 20;13(12):e0209503
- Tankova T, Chakarova N, Dakovska L, Atanassova I. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. *Acta Diabetol*. 2012 Oct;49(5):371-8
- Tapp RJ. et al. Diagnostic thresholds for diabetes: the association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;73:315–321

- Targher G, Bertolini L, Padovani R et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-1330
- Targher G, Bertolini L, Rodella S et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2119-2121
- Tarr JM, Kaul K, Chopra M, et al. Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *ISRN Ophthalmol* 2013; 2013:343560
- Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93: 359–404;
- Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase. *C J Clin Invest*, 87 (1991), pp. 1643-1648
- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ et al (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33:2285–2293
- Thaisetthawatkul P, Lyden E, Americo Fernandes J Jr, Herrmann DN. Prediabetes, diabetes, metabolic syndrome and small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61:475-479
- The BARI 2D Study Group 2009 - The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes; (RECORD trial 2009- the Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes
- The DECODE Study Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354:617– 621
- The NS, Richardson AS, Gordon-Larsen P. Timing and duration of obesity in relation to diabetes: findings from an ethnically diverse, nationally representative sample. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):865-72
- The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal* (2020) 41, 255323
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021–3104;
- Then C, Kowall B, Lechner A, et al. Plasma copeptin levels are inversely associated with intima-media-thickness in men: the population-based KORA F4 study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Nov 11;12:168
- Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity*. 2013;21(11):2264–2271
- Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2364–2373
- Thomas MC. Inherited susceptibility to diabetic nephropathy. In *Management of Diabetic Nephropathy*, Boner G and Cooper M (eds). Martin Dunitz: London, 2004; 61–73
- Thomas PK: Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 46 (Suppl. 2):S54– S57, 1997
- Thomas-Geevarghese A., Tuck C, Ginsberg NH. *Diabetes and Dyslipidemia in Diabetes and cardiovascular disease* / edited by Michael T. Johnstone 2005
- Thomson SC, Vallon V, Blantz RC: Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286:F8-F15
- Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583
- Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature*. 2012;488:E9–E10
- Tiniakos D. G., M. B. Vos, and E. M. Brunt, “Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis,” *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 5, pp. 145–171, 2010
- Titan SM, Zatz R, Graciolli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, Moyses RM. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 241–247
- Torrella M, Castells I, Gimenez-Perez G, et al. Intermittent hypoxia is an independent marker of poorer glycaemic control in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2015;41:312–8
- Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiol Rev* 2013;93:1-21
- Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, et al. Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Relation to Glucose Tolerance: Lessons From the Botnia Study. *Diabetes* 2000; 49:975–980
- Tripathy D. et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52:2882–2887
- Tripodi D, Maccauro G, Anogeianaki A, et al. Impact of IL-18 on inflammation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Jan-Mar;25(1):7-11
- Tsakova A, Gateva A, Kamenov Z. 25(OH) vitamin D levels in premenopausal women with polycystic ovary syndrome and/or obesity. *Int J Vitamin Nutr Res* 2012; 82: 399–404

- Tsujikawa H et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17:2393–2403
- Tuzun D, Oguz A, Aydin MN, Kurutas EB, Ercan O, Sahin M, et al. Is FGF-23 an early indicator of atherosclerosis and cardiac dysfunction in patients with gestational diabetes? *Arch Endocrinol Metab* 2018;62(5):506e13
- Tyrberg M, Melander A, Lovestam-Adrian M, Lindblad U. Retinopathy in subjects with impaired fasting glucose: the NANSY-Eye baseline report. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:646–651
- Udell JA et al. Fibroblast Growth Factor-23, cardiovascular Prognosis, and Benefit of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2421–8
- UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1999;354:602
- Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863–70
- Unwin N, J Shaw, P Zimmet, M Alberti. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med.* 2002 Sep;19(9):708-23
- Ursem S, Vervloet M, Büttler R, et al. The interrelation between FGF23 and glucose metabolism in humans. *J Diabetes Complications.* 2018 Sep;32(9):845-850
- Valipour A., B. Litschauer, F. Mittermayer, et al. Circulating plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with sleep disordered breathing,” *Respiratory Medicine*, vol. 98, no. 12, pp. 1180–1186, 2004
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44–84
- Van den Heuvel M, Sorop O, Koopmans SJ, et al. Coronary microvascular dysfunction in a porcine model of early atherosclerosis and diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2012;302:H85–94
- van der Velde JHPM, Koster A, Strotmeyer ES, et al. Cardiometabolic risk factors as determinants of peripheral nerve function: the Maastricht Study. *Diabetologia.* 2020 Aug;63(8):1648-1658
- van Haeften TW, Pimenta W, Mitrakou A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Gerich JE: Disturbances in β -cell function in impaired fasting glycemia. *Diabetes* 51 (Suppl. 1):S265–S270, 2002
- van Kooten, C. Immune regulation by CD40- CD40L interactions. *Front. Biosci.* 2000; 5, 680–693
- Varo N et al. Elevated release of sCD40L from platelets of diabetic patients by thrombin, glucose and advanced glycation end products. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2005 2: 81
- Varo N, de Lemos JA, Libby P et al. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1049-52
- Vasan SK, Karpe F. Fat, yet fit. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 375–76
- Vendrell J, Chacon MR. TWEAK: a new player in obesity and diabetes. *Front Immunol* 2013;4:488
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285
- Vervloet MG, van Zuilen AD, Heijboer AC, et al. MASTERPLAN group study. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort. *BMC Nephrol* 2012; 13: 20
- Vesa CM, Behl T, Nemeth S, Bratu OG, Diaconu CC, Moleriu RD, Negrut N, Zaha DC, Bustea C, Radu FI, Bungau S. Prediction of NAFLD occurrence in prediabetes patients. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):190
- Vesa CM, Popa L, Popa AR, Rus M, et al. Current data regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus and cardiovascular risk factors. *Diagnostics.* 10(314)2020
- Vibert GC, Bilous RW, Mackintosh D, et al. Long-term correction of hyperglycaemia and progression of renal failure in insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1983; 286:598
- Vincent, A. M. et al. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. *Diabetes* 58, 2376–2385 2009;
- Vinik AI, Casellini C, Parson HK, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci.* 2018;12:591
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1553–79
- Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282:2131-35
- Visser NA, Vrancken AF, Van Der Schouw YT, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013; 36: 817–822
- Vistisen D, Witte DR, Brunner EJ, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Death in Individuals With Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care.* 2018 Apr;41(4):899-906
- Vogel R., M. Corretti, and G. Plotnick, “A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors,” *Clinical Cardiology*, vol. 23, no. 8, pp. 571–575, 2000.

- Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143(913–916):e7
- Wagner R, Machann J, Lehmann R et al. Exercise-induced albuminuria is associated with perivascular renal sinus fat in individuals at increased risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55:2054–2058
- Wahba IM et al. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):550–562
- Wahl P, Xie H, Scialla J, et al. Chronic renal insufficiency cohort study group. earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2012; 35: 994–1001
- Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007; 28: 857–64
- Wang J, Chen H, Liu Y, Zhou W, Sun R, Xia M. Retinol binding protein 4 induces mitochondrial dysfunction and vascular oxidative damage. *Atherosclerosis.* 2015 Jun;240(2):335–44.
- Wang J, Liu L, Zhou Y, et al. Increased fasting glucose and the prevalence of arterial stiffness: a cross-sectional study in Chinese adults. *Neurol Res* 2014; 5:427–33
- Wang Y, Zhang W, Zhao H, Wang Y, Lu C, Li X, Wang Y, Xiao Y, Wang Y, Wang B. Fasting blood soluble RAGE may be causally implicated in impaired glucose metabolism in Chinese patients with primary hypertension. *Gene.* 2018 Jan 10;639:11–17
- Wasada T, Kuroki H, Katsumori K, Arai H, Sato A, Aoki K, Jimba S, Hanai G: Who are more insulin resistant, people with IFG or people with IGT? *Diabetologia* 47:758–759, 2004
- Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26:26–32
- Watkins LL, Surwit RS, Grossman P, Sherwood A (2000) Is there a glycemic threshold for impaired autonomic control? *Diabetes Care* 23:826–830
- Watson R, Dokken B. *Glucose Intake and Utilization in Pre-Diabetes and Diabetes.* 2015 Elsevier Inc. ISBN: 978-0-12-800093-9
- Watts GF, Jasik M, Cooper ME. The implications of the detection of proteinuria and microalbuminuria in insulin and non-insulin dependent diabetes. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 157–161
- Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The Natural History of Insulin Secretory Dysfunction and Insulin Resistance in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787–794
- Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic Characteristics of Individuals With Impaired Fasting Glucose and/or Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 1999; 48:2197–2203
- Wharton S et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020 August 4;192:E875–91.
- Wieckowska A, Papouchado BG, Li Z et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.*, 2008, 103:1372–1379
- Wiernsperger N. Defects in microvascular haemodynamics during prediabetes: contributor or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2000; 43:1439–48. 2000
- Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013 Apr;61(2):119–25.
- Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, et al: Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110(9):1677–1682
- Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, Creager MA: Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695–1701
- Williams SM, Eleftheriadou A, Alam U, Cuthbertson DJ, Wilding JPH (2019) Cardiac autonomic neuropathy in obesity, the metabolic syndrome and prediabetes: a narrative review. *Diabetes Ther* 10: 1995–2021
- Wolf WC, Harley RA, Sluce D, Chao L, Chao J. Localization and expression of tissue kallikrein and kallistatin in human blood vessels. *J Histochem Cytochem* 1999;47:221–228
- Wong TY, Barr EL, Tapp RJ, Harper CA, Taylor HR, Zimmet PZ, Shaw JE. Retinopathy in persons with impaired glucose metabolism: the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 1157–1159
- Wong TY, Duncan BB, Hill Golden S, et al. Associations between the metabolic syndrome and retinal microvascular signs: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:2949–2954
- Wong VW, Wong GL, Yip GW et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60:1721–1727
- Wu H, Tremaroli V, Schmidt C, Lundqvist A, Olsson LM, Krämer M, Gummesson A, Perkins R, Bergström G, Bäckhed F. The Gut Microbiota in Prediabetes and Diabetes: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Cell Metabolism.* 2020; 32: 1–12

- Wu J, Bostrom P, Sparks LM, et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*. 2012;150: 366–376
- Wu J, Yang Y, Lu F, Wu C, Wang R, Chang C (2009) Populationbased study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care* 32:69–74
- Wu WC, Wei JN, Chen SC, Fan KC, Lin CH, Yang CY, Lin MS, Shih SR, Hua CH, Hsein YC, Chuang LM, Li HY. Progression of Insulin Resistance: A Link between Risk Factors and the Incidence of Diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Mar;161:108050
- Wu, J. S. et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in overweight but not underweight subjects. *Int. J. Obes. (Lond.)* 32, 788–794 (2008)
- Wu, J. S. et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3885–3889 (2007)
- Xiandong Gu, Xuming Luo, Xiongbiao Wang, Jihong Tang, Wei Yang, Zhuying Cai. The correlation between obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2018 Oct;12(5):460-466
- Xie X, Bai G, Liu H, Zhang L, He Y, Qiang D, Zou X. Early Predictors in the Onset of Type 2 Diabetes at Different Fasting Blood Glucose Levels. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021 Mar 31;14:1485-1492
- Xu J. X., W. Cai, J. F. Sun et al., “Serum advanced glycation end products are associated with insulin resistance in male nondiabetic patients with obstructive sleep apnea,” *Sleep and Breathing*, vol. 19, no. 3, pp. 827–833, 2015.
- Xu L, Lin X, Guan M, Zeng Y, Liu Y. Verapamil Attenuated Prediabetic Neuropathy in High-Fat Diet-Fed Mice through Inhibiting TXNIP-Mediated Apoptosis and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jan 10;2019:1896041.
- Xue P, Covassin N, Ran X, et al. Association of parameters of nocturnal hypoxemia with diabetic microvascular complications: A cross-sectional study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108484
- Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration—a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:57–64
- Yagihashi, S., Mizukami, H. & Sugimoto, K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation* 2011; 2, 18–32
- Yamagishi S, Yonekura H, Yamamoto Y, et al. Advanced glycation endproducts-driven angiogenesis in vitro. Induction of the growth and tube formation of human microvascular endothelial cells through autocrine vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1997; 272: 8723–8730
- Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011, 408(2):339-343
- Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, Okada M, Hara Y: Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 393(4):668-672.
- Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB: Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* 436 :356–362, 2005
- Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006, 290(6):E1253-1261
- Yang Z, Xu B, Lu J, et al. Autonomic test by EZSCAN in the screening for prediabetes and diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e56480.
- Ye J. Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2009; 33:54–66.
- Ye Y, Hou XH, Pan XP, Lu JX, Jia WP. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2009 Nov 5;122(21):2530-3
- Yin H, Gao L, Shen B, Chao L, Chao J. Kallistatin inhibits vascular inflammation by antagonizing tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear factor kappaB activation. *Hypertension* 2010;56(2):260–267
- Yip W, Sequeira I, Plank L, Poppitt S. Prevalence of Pre-Diabetes across Ethnicities: A Review of Impaired Fasting Glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) for Classification of Dysglycaemia. *Nutrients*. 2017 Nov 22;9(11)
- Yiu WH, Wong DW, Wu HJ, Li RX, et al. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney Int* 2016;89(2):386–398
- Yokota N, Miyakoshi T, Sato Y, Nakasone Y, Yamashita K, Imai T, Hirabayashi K, Koike H, Yamauchi K, Aizawa T. Predictive models for conversion of prediabetes to diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017 Aug;31(8):1266-1271
- Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011, 10:103.

- Yoshida M, Mita T, Yamamoto R, et al. Combination of the Framingham risk score and carotid intima-media thickness improves the prediction of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35:178–80.
- Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, Lee N, Park JW, Song ES, Ruschke K, Oberbach A, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2008 Feb;57(2):372-7
- Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301:1547–55.
- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31:1071–8
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327
- Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Wang JJ. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 83-89
- Yu W, Liu X, Feng L, et al. Glycation of paraoxonase 1 by high glucose instigates endoplasmic reticulum stress to induce endothelial dysfunction in vivo. *Sci Rep*. 2017 Apr 4;7:45827.
- Yu Z, Schneck M, Jacobs DR Jr, Liu K, Allison M, O’Leary D, et al. Association of carotid intima-media thickness with progression of urine albumin creatinine ratios in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis*. 2011;57:62–70
- Yuan D, Zhang C, Jia S, et al. Prediabetes and long-term outcomes in patients with three-vessel coronary artery disease : A large single-center cohort study. *J Diabetes Investig*. 2020 in press
- Yuan T, Li J, Fu Y, Xu T, et al. A cardiac risk score based on sudomotor function to evaluate cardiovascular autonomic neuropathy in asymptomatic Chinese patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2018 Oct 3;13(10):e0204804
- Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. “Vasocrine” signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005;365:1817–20.
- Zaharieva E, Kamenov Z, Velikova T, Tsakova A, El-Darawish Y, Okamura H. Interleukin-18 serum level is elevated in type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes. *Endocr Connect*. 2018;7(1):179-185
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shibolet O, Webb M, Buch A, Nitzan-Kaluski D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int* 2013;33(9):1406e12
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shlomain A, et al. Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up. *Hepatology* 2012;56(5):1145e51
- Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV, Cong LN, Kirby M, Mostowski H, et al. Roles of insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. *Circulation* 2000;101:1539_45
- Zeng Q, Dong SY, Wang ML, Xiang H, Zhao XL. Association of EZSCAN values with arterial stiffness in individuals without diabetes or cardiovascular disease. *PLoS One*. 2014 Mar 3;9(3):e90854.
- Zhang F, Wan Q, et al. Identical anthropometric characteristics of impaired fasting glucose combined with impaired glucose tolerance and newly diagnosed type 2 diabetes: anthropometric indicators to predict hyperglycaemia in a community-based prospective cohort study in southwest China. *BMJ Open* 2018;8:e019735
- Zhang H et al. Klotho is a target gene of PPAR-gamma. *Kidney Int* 2008; 74: 732–739
- Zhang L, Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J Diabet Complicat* 2018;32(10):922e30
- Zhang L, Zalewski A, Liu Y et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003;108:472-8
- Zhang NJ, Tao MF, Li HP et al. The relationship between patterns of insulin secretion and risks of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 Sep;150(3):318-323
- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
- Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013;8: e71108
- Zhao Y, Li X, Tang S. Retrospective analysis of the relationship between elevated plasma levels of TXNIP and carotid intima-media thickness in subjects with impaired glucose tolerance and early Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Aug;109(2):372-7.
- Zhao YC, Zhu J, Song GY, Li XS. Relationship between thioredoxin-interacting protein (TXNIP) and islet beta-cell dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and hypertriglyceridemia. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Mar 15;8(3):4363-8.

- Zhou S, Sun Y, Zhuang Y, Zhao W, et al. Effects of kallistatin on oxidative stress and inflammation on renal ischemiareperfusion injury in mice. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13(2):265–273.;
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Epidemiology of Polyneuropathy in Diabetes and Prediabetes. *Handb Clin Neurol* 2014; 126:3–22
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T et al. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care* 2008; 31: 464–469
- Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, et al. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain Med* 2009; 10: 393–400
- Ziegler D, Voss A, Rathmann W et al. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. *Diabetologia* 2015; 58:1118–1128
- Ziegler D, Zentgraf CP, Perz S, et al. Prediction of Mortality Using Measures of Cardiac Autonomic Dysfunction in the Diabetic and Nondiabetic Population: The MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31:556–561
- Ziegler D. Diabetic Peripheral and Autonomic Neuropathy in Textbook of diabetes. 2017, ed. Holt R, et al. John Wiley & Sons, Ltd
- Ziegler, D. et al. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *Eur. J. Pain* 13, 582–587 (2009)
- Zilliox L, Morado M, Kumar P, et al. (2017) A randomized, blinded, parallel group lifestyle intervention study improves the expiration: inspiration ratio in subjects with diabetic neuropathy. *Clin Auton Res* 27:340
- Zimmerman M, Pourhamidi K, Rolandsson O, Dahlin LB (2018) Autonomic neuropathy-a prospective cohort study of symptoms and E/I ratio in normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes. *Front Neurol* 9:154
- Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2043-2049
- Zovich DC, Orolaga A, Okuno M, et al. Differentiation-dependent expression of retinoid-binding proteins in BFC-1 beta adipocytes. *J Biol Chem* 267 :13884 –13889,1992
- Zuo Y, Wang A, Chen S, Tian X, Wu S, He Y. Distinct eGFR trajectories are associated with risk of myocardial infarction in people with diabetes or prediabetes. *J Diabetes*. 2020 in press
- Борисова А-М., А. Шинков, Й. Влахов, Л. Даковска, Е. Блажева, Т. Тодоров. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България днес. *Ендокринология*. Брой: 4/2012
- Каменов, З. Анатомия, физиология и патогенеза на диабетната невропатия. в *Диабетна невропатия*. Камнов З. 2006