МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР

ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И ГЕРОНТОЛОГИЯ

д-р Румяна Бойкова Димова-Драганова

АВТОНОМНА ДИАБЕТНА НЕВРОПАТИЯ – СЪВРЕМЕННИ ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"

научен ръководител: Проф. д-р Цветалина Танкова, дмн

научно жури:

Проф. Д-р Цветалина Танкова, дмн

Проф. Д-р Здравко Каменов, дмн

Проф. Д-р Драгомир Коев, дм

Проф. Д-р Мария Орбецова, дм

Доц. Д-р Недялка Овчарова дм

София, 2016

Дисертационният труд съдържа 237 стандартни машинописни страници и е онагледен с 81 таблици и 66 фигури. Библиографската справка съдържа 506 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Учебно- научния съвет към Клиничния център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет–София на заседание, проведено на 16.02.2016г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.05.2016г. от 13.00 часа в учебната зала на Клиничния ценър по ендокринология и геронтология в сградата на СБАЛАГ «Майчин Дом», ул. Здраве № 2, етаж 11.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на интернет страницата на Медицински Университет–София.

СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения.....4

Въведение.....5

Цел и задачи.....9

Материал и методи.....10

Резултати.....19

Обсъждане.....40

Изводи.....48

Приноси.....51

Публикации във връзка с дисертацията.....52

Участия в конгреси и научни конференции във връзка с дисертацията....53

Научни проекти във връзка с дисертацията.....54

Благодарности.....55

Използвани съкращения

АНС – автономна нервна система

ВСЧ – вариабилитет на сърдечната честота

САД – сърдечно-съдова автономна дисфункция

ЗД – захарен диабет

ИРИ – имунореактивен инсулин

ИТМ – индекс на телесна маса

МС – метаболитен синдром

НГГ – нарушена гликемия на гладно

НГТ – нарушен глюкозен толеранс

иНГТ – изолиран нарушен глюкозен толеранс

НЗД – новооткрит захарен диабет

НмГТ – нормален глюкозен толеранс

ОГТТ – орален глюкозо-толерансен тест

ПСНС – парасимпатикова нервна система

СЗО – Световна здравна организация

СМАП – сумарен мускулен акционен потенциал

СНАП – сетивен нервен акционен потенциал

СНС – симпатикова нервна система

AANEM – Американска асоциация по невромускулна и електро-диагностична медицина

ACR – отношение албумин:креатинин

ELISA - ензимно свързан имуносорбентен анализ

HbA1c – гликиран хемоглобин

HOMA-IR – хомеостазен модел за оценка на инсулинова резистентност

HOMA-β – хомеостазен модел за оценка на инсулинова секреция

hsCRP – високочувствителен С-реактивен протеин

IDF - Международната диабетна федерация

ВЪВЕДЕНИЕ

Автономната нервна система (АНС), посредством поддържане на динамичен баланс между двата ѝ дяла: симпатикова (СНС) и парасимпатикова (ПСНС) нервна система, поддържа вътрешната хомеостаза и нормална физиология на организма в покой и адаптацията му към различни критични ситуации, като наличие на заболяване, включително захарен диабет (ЗД).

Периферната нервна увреда, засягаща автономните и соматичните нервни влакна, е най-честото хронично усложнение на ЗД и в огромен брой случаи диагностицирането ѝ закъснява, поради протрахирано асимптомно протичане, като се пропускат субклиничните форми на заболяването, които вероятно предшестват с години клиничната диагноза. По литературни данни честотата на диабетната невропатия обхваща над 60% от хората със ЗД, което включва дистална симетрична полиневропатия, мононевропатия и автономна диабетна невропатия. Сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) е клинично най-важната и най-изучаваната форма на диабетна автономна невропатия, тъй като е независим рисков фактор за смъртност при пациентите със ЗД и засяга около 1/4 от лицата със ЗД тип 1 и около 1/3 от пациентите със ЗД тип 2.

САД при ЗД представлява прогресивно засягане на автономните нервни влакна, които инервират сърцето и съдовата стена и водят до нарушен контрол на сърдечния ритъм и съдовата динамика. Основна характеристика на САД е силно потиснатата парасимпатикова активност. АНС модулира електричната и контрактилната активност на миокарда посредством взаимодействието на симпатиковия и парасимпатиковия дял. Нарушеният симпато-вагален баланс е свързан с ниска фракция на изтласкване, участва в патофизиологията на аритмогенността, безболковата исхемия, прогресията до кардиомиопатия и застойна сърдечна недостатъчност. Увреждането на вегетативните нервни влакна оказва негативен ефект върху качеството на живот и носи 50% по-висок 5-годишен риск за смъртност, включително внезапна сърдечна смърт. Следователно наличието на САД значимо намалява очакваната продължителност на живота, увеличава броя на приеманите медикаменти и хоспитализациите.

Голямата хетерогенност и неточност на диагностичните критерии и приложените методики за наличието на САД затрудняват адекватното определяне на нейната честотата и наличието на субклнични форми на заболяването. Поради недостатъците на съществуващите методи Akselrod и сътр. фокусират вниманието си върху респираторната активност, като втори независим показател за активността на АНС. Те установяват, че едновременният анализ на респираторната аритмия, отразяваща вагусовия ефект върху сърцето, и анализът на ВСЧ

осигуряват директна, неинвазивна, едновременна и независима оценка на активността на СНС и ПСНС, като дори става възможно ранното установяване на функционални невронални нарушения преди развитието на необратимия денервационен процес.

Предиабетните състояния – нарушена гликемия на гладно (НГГ) и нарушен глюкозен толеранс (НГТ), представляват състояния на отклонения в глюкозния толеранс, които заемат междинно място между нормалната глюкозна хомеостаза и ЗД. Предиабетните състояния понастоящем се разглеждат не само като състояния на повишен риск от развитие на ЗД, а също като категории на повишен сърдечно-съдов риск. Предвид високата предиктивна стойност на субклиничните форми на САД за сърдечно-съдов риск и внезапна смърт, както и обратимостта на функционалния неврологичен дефицит, предхождащ денервационния процес, то наличието им в ранните етапи на нарушения в глюкозната хомеостаза биха били таргетно място за ранна интервенция в тази високо рискова популация.

Често диапазонът от гранични стойности на кръвната захар под диабетния спектър се съчетава с оформен метаболитен синдром (МС). МС е свързан с 2 пъти по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания в следващите 5-10 години и с 5 пъти по-висок риск от развитие на ЗД. Биологичните механизми на негативното въздействие на инсулиновата резистентност, стояща в основата на нарушената глюкозна хомеостаза и МС, все още не са напълно изяснени като в съображение влиза и прякото влияние на автономната дисфункция.

Вероятно гликемията не е единствения фактор, обуславящ развитието на автономна невропатия. Натрупват се данни за връзка между автономната нервна дисфункция и останалите сърдечно-съдови рискови фактори и компоненти на МС – висцерално затлъстяване, хиперинсулинемия/инсулинова резистентност, дислипидемия, артериална хипертония, микроалбуминурия, показатели за нискостепенно възпаление и други, които съпътстват не само ЗД, а често се съчетават и със състоянията на предиабет, както и със състоянията на инсулинова резистентност при все още НмГТ. Тези данни са в полза на мултифакторната обусловеност на автономната дисфункция и вероятната ú връзка не само с хипергликемията, но също така и с останалите показатели на метаболитен контрол и сърдечно-съдов риск. Поради широкото разпространение на МС се предполага съществената му роля за развитието и прогресията на невропатията. Влиянието на различните метаболитни компоненти, както и тяхната взаимовръзка с невропатията, дали е необходима специфична комбинация от метаболитни параметри за развитие на невропатия и дали ефектите на индивидуалните компоненти са адитивни или синергични, също са въпрос на активен дебат.

Неензимното гликиране е доказан патофизиологичен механизъм за развитието на хронични усложнения при изявен ЗД. Неизяснен е въпросът за участието тъканното

натрупване на крайни продукти на гликирането при дискретни отклонения в кръвно-захарните нива.

В литературата се трупат все повече данни за медииращата роля на АНС върху възпалителния отговор посредством активиране на антиинфламаторни холинергични пътища, както при ЗД, така и при здрави лица. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на независимостта на тези връзка при различни степени на нарушена глюкозна хомеостаза.

Друг доказан сърдечно-съдов рисков фактор е отношението албумин:креатинин (ACR). Повишени нива на ACR са установени при състоянията на предиабет, но дали те се съчетават с САД и по този начин агравират сърдчно-съдовия риск при тези лица е въпрос на дискусия.

Въпреки че първото съобщение за наличие на диабетна сензорна полиневропатия, предшестваща изявата на захарния диабет, е публикувано преди повече от 60 години, връзката между ранните етапи на нарушения в глюкозния метаболизъм и соматичното нервно засягане остава дискусионна. Въпреки доказаният увреждащ ефект на кръвната захар, патогенезата на диабетната соматична невропатия вероятно включва група от метаболитни параметри, които представляват рискови фактори за невронална увреда и водат до развитието на т. нар. „метаболитна невропатия“.

В последните години изследванията са насочени предимно към изучаване на адипоцитите секретиращи инсулин-сенсибилизиращи адипокини, които играят централна роля за периферна инсулинова резистентност и развитие на МС. Много от тези адипокини са идентифицирани и са докладвани функциите им за енергийната и глюкозна хомеостаза. Един от най-скоро откритите адипокини, секретирани от висцералната мастна тъкан, е васпин - серин протеазен инхибитор с вероятен инсулин-очувствителен ефект, спадащ към суперфамилията на серпините – щам А (Serpina12). Натрупват се все повече доказателства, че васпин е медиатор в редица молекулни механизни, водещи до МС, възпаление, автономна дисфункция и автоимунни състояния. Въпросът за корелацията на васпин и САД при лица с нарушения в глюкозния толеранс, особено в ранните етапи – предиабет и НЗД тип 2, както и механизмът на действие на васпин за увеличаване на сърдечно-съдовия риск в тази рискова популация, остава дискусионен.

В медицинската литература има достатъчно данни, които дават основание да се търсят субклинични форми на автономна и соматична нервна дисфункция не само при известен ЗД, а също така и в по-ранните етапи на отклонения в глюкозната хомеостаза, каквито са предиабетните сътояния, както и да се изследва връзката им с други класически и нетрадиционни кардио-метаболитни рискови фактори.

α-липоевата киселина е единственият патогенетичен агент за лечение на диабетна невропатия. Нейната краткосрочна ефективност по отношение, както на соматичния неврологичен дефицит, така и на автономната невронална увреда, е оценявана в редица проспективни проучвания. Остава въпросът за дългосрочните ползи от системния прием на медикамента за забавяне и възстановяване на невропатното засягане.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се оцени честотата и основните характеристики на сърдечно-съдова автономна дисфункция посредством мониторингова система ANX-3.0; връзката ѝ с някои кардио-метаболитни маркери и периферна полиневропатия при различни степени на глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс, предиабетни състояния (нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс) и новооткрит захарен диабет тип 2 и според наличието на метаболитен синдром; както и терапевтичния ефект от приложението на алфа-липоева киселина при лица със захарен диабет тип 2 с различна давност.

За изпълнението на тази цел са формулирани следните задачи:

1. Да се установи честотата на сърдечно-съдова автономна дисфункция при групи лица с различни степени на глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, новооткрит захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип 2 с различна давност и според наличието на метаболитен синдром.
2. Да се анализират сравнително промените в симпатиковата и парасимпатиковата активност между групите с различен глюкозен толеранс и според наличието на метаболитен синдром
3. Да се оцени връзката на сърдечно-съдовия автономен тонус с изследвани класически метаболитни и сърдечно-съдови маркери при различен глюкозен толеранс и според наличие на метаболитен синдром

- антропометрични показатели – ИТМ, обиколка на талия, площ на висцералната мастна тъкан, общотелесна мастна маса
- серумни липиди – общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол и триглицериди
- артериално налягане
- гликемичен контрол (HbA1c)
- индекси на инсулинова резистентност и инсулинова секреция (HOMA-IR и HOMA-β)
- крайни продукти на гликирането (AGEs)
- hsCRP
- QTc интервал
- отношение албумин:креатинин (ACR)

4. Да се изследва и анализира ролята на серумния васпин за развитието на сърдечно-съдова автономна дисфункция в изследваната кохорта.

5. Да се установи честотата на диабетна периферна полиневропатия и да се характеризират промените в сетивните и моторните периферни нервни влакна при различни степени на глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс, нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, новооткрит захарен диабет тип 2 и захарен диабет тип 2 с ≤ 5 годишна давност.

6. Да се оцени връзката между автономната и соматичната дисрегулация при различни степени на глюкозен толеранс.

7. Да се оцени терапевтичния ефект върху сърдечно-съдовия автономен тонус от системното приложение на алфа-липоева киселина при лица със захарен диабет тип 2 с различна давност и доказана диабетна периферна полиневропатия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

МАТЕРИАЛ

Изследвани са 572 лица – 246 мъже и 326 жени, на средна възраст 49.4±13.7 години (от 18 до 85 години), със среден ИТМ 30.8±7.4 кг/м^2.

Участниците са набрани в рамките на скринингова програма за предиабет и захарен диабет, както и в хода на хоспитализацията им в Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София, в периода януари 2012г. – юни 2015г.

В изследването не участват лица с доказан захарен диабет тип 1 или с възможно наличие на друга форма на заболяването; с ритъмни нарушения или приемащи антиаритмични медикаменти; с имплантиран постоянен електрокардиостимулатор; с данни за преживян сърдечно-съдов инцидент – миокарден инфаркт или мозъчен инсулт; с изявен хипотиреоидизъм; с фамилни форми на невропатия; с данни за токсична експозиция; с доказан витаминен дефицит; със заболявания на съединителната тъкан; с доказана чернодробна цироза; с полирадикулапатия и възпалителна демиелинизираща невропатия; злоупотребяващи с алкохол.

Участниците са разделени в шест групи според глюкозния толеранс, определен съгласно критериите на СЗО от 2006г. и основните характеристики на групите са представени на Таблица 1.

Таблица 1. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкзен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкзен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет тип 2 с различна давност (ЗД тип 2).

	НмГТ	**НГГ**	**НГТ**	**НГГ+НГТ**	**НЗД тип 2**	**ЗД тип 2**
Брой	130	125	38	64	121	94
пол (мъже/жени)	48/82	54/71	6/32	31/27	67/54	46/48
възраст (години)	43.6±14.4	51.7±12.1	43.7±13.5	52.4±12.4	54.4±11.5	51.4±14.1
ИТМ (кг/м^2)	29.1±6.2	32.0±9.5	30.4±6.6	32.3±5.7	32.5±6.2	31.5±7.6

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

На таблица 2 са представени основните характеристики на участниците при разделянето им в групи според наличието на метаболитен синдром, дефиниран съгласно критериите на IDF (Международната диабетна федерация) от 2005г.

Таблица 2. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

	МС-	**МС+**
брой	151	327
пол (мъже/жени)	52/99	148/179
възраст (години)	44.3±15.1	51.7±12.3
ИТМ (кг/м^2)	27.3±5.3	32.8±5.8

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

На таблица 3 са представени основните характеристики на участниците при разделянето им в подгрупи според наличието на метаболитен синдром.

Таблица 3. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) в подгрупите според наличието на метаболитен синдром (МС): нормален глюкозен толеранс (НмГТ) с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС), нарушена гликемия на гладно (НГГ) с МС (НГГ+МС) и без МС (НГГ-МС), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) с МС (НГТ+МС) и без МС (НГТ-МС) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) с МС (НЗД тип 2+МС) и без МС (НЗД тип 2-МС)

	НмГТ-МС	**НмГТ+МС**	**НГГ-МС**	**НГГ+МС**
брой	76	54	30	95
пол (мъже/жени)	18/58	30/24	16/14	38/57
възраст (години)	39.7±14.9	46.7±12.8	51.1±13.2	51.9±11.8
ИТМ (кг/м^2)	27.2±5.8	31.8±5.8	28.2±5.1	32.2±5.7
	НГТ-МС	**НГТ+МС**	**НЗД тип 2-МС**	**НЗД тип 2+МС**
брой	28	74	17	104
пол (мъже/жени)	7/21	24/50	11/6	56/48
възраст (години)	47.0±15.1	50.0±12.8	48.7±13.6	55.3±11.0
ИТМ (кг/м^2)	26.5±4.4	33.6±5.5	27.7±4.5	33.2±6.1

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Някои от изследваните показатели са определени при част от лицата включени в настоящото проучване:

- инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност са оценени при 265 лица – 104 мъже и 161 жени, на средна възраст 46.0±12.8 години, със среден ИТМ 31.4±6.7кг/м^2
- серумните нива на васпин са изследвани при 185 лица – 80 мъже и 105 жени, на средна възраст 45.8±11.6 години, със среден ИТМ 31.2±6.3кг/м^2
- електроневрография е осъществена при 101 лица – 39 мъже и 62 жени, на средна възраст 52.7±12.4 години, със среден ИТМ 30.0±5.5 кг/м^2
- ефектът от приложението на α-липоева киселина е оценен при 94 лица – 46 мъже и 48 жени, на средна възраст 49.4±14.1 години, със среден ИТМ 27.5±7.6 кг/м^2

Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие и са запознати с целите, методите и рисковете при вземане на участие в изследването съгласно Декларацията от Хелзинки и съобразно правилата за Добра Клинична Практика, като

проучването е одобрено от Етичната комисия на Медицински Университет, София (КЕНИМУС).

МЕТОДИ

За изпълнението на поставените в настоящото изследване цели и задачи са приложени следните методи:

1. **Анкетен метод**
   - анамнеза за минали и съпътстващи заболявания и прием на медикаменти
2. **Антропометрични методи**
   - измерване на ръст [м] и телесно тегло [кг] и изчисляване на ИТМ по формула:

     ИТМ кг/м^2 = телесно тегло [кг] / ръст [м^2]
   - измерване на обиколката на талия [см] – измерването е направено в хоризонталната равнина, намираща се по средата между долния ръб на 12-то ребро и горния ръб на илиачните гребени

3. **Физикални методи**
   - измерване на артериалното налягане при стандартни условия - двукратно в седнало положение с ръчен сфингоманометър с 5-минутен интервал между отделните измервания
   - неврологичен статус – инспекция на кожата на стъпалата за наличие на суха кожа, фисури, хиперкератозни участъци, язви, деформации; изследване на усет за допир и натиск с 10г монофиламент; усет за болка с тест с убождане; вибрационен усет с камертон на Rydel-Seiffer 128Hz, термочувствителност; перонеална мускулна слабост с екстензия на пръстите на долните крайници; и сухожилно надкостни рефлекси (коленен и ахилов).
4. **Инструментални методи**
   - измерване на общотелесна мастна маса [%] и площ на висцералната мастна тъкан [см^2] посредством професионален анализатор на телесен състав Inbody 720 (Biospace, USA), използващ осемточков мултичестотен биоимпедансен анализ
   - неинвазивно определяне на тъканното натрупване на крайни продукти на гликирането посредством кожна автофлуоресценция с ултравиолетова светлина

по вентралната повърхност на предмишницата с апарат AGE-Reader (DiagnOpticsTM, The Netherlands)

- оценка на QTc посредством електрокардиографско изследване в покой с 6-канален ЕКГ апарат Cardiovit AT-10 plus (Schiller AG, Switzerland).
- оценка на проводимостта по сетивните и моторните периферни нервни влакна е извършена посредством електроневрография с повърхностни електроди двустранно на долните крайници за н. суралис и едностранно на ляв долен и горен крайник за н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис с изследване на Ф-вълни на преносим електромиограф Dantec Keypoint (Natus, Copenhagen, Denmark) съгласно стандартите на AANEM (Американска асоциация по невромускулна и електродиагностична медицина).
- оценка на функцията на автономната нервна система посредством ANS-3.0 мониторинговата система (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA, USA). Анализирани са времевите и честотните параметри на симпатиковата и парасимпатиковата активност, използвайки спектрален анализ на респираторната активност (respiratory activity - RA) с едновременен спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота, като RA се определя посредством импедансна плетизмография и ВСЧ – посредством стандартен електрокардиографски запис. Всички показатели са изчислени чрез прилагане на стандартните клинични тестове на Ewing по следния алгоритъм:

1. В покой - 5-минутен интервал в седнала позиция в покой, при спокойно дишане, без двигателна активност и говор;
2. Тест с дълбоко дишане - в рамките на една минута са осъществени шест стандартни дихателни цикъла на дълбоко вдишване и издишване, като всяко дихателно движение е извършвано за пет секунди;
3. Покой – едноминутен интервал в покой;
4. Валсалва проба – в рамките на 1.35 минути се извършват пет Валсалва маневри всяка за 15 секунди;
5. Покой – двуминутен интервал в покой;
6. Изправяне от седнала позиция – 5-минутен период включващ бързо изправяне под пет секунди, последвано от стоене прав неподвижно, без говор за останалото до пет минути време.

Провежда се ЕКГ мониториране при 250Hz или повече, мониториране на респираторната активност при 60Hz или повече и 6-кратно измерване на артериалното

налягане (еднократно измерване при всеки тест). Времевите показатели на клиничните тестове на Ewing отразяват предимно парасимпатиковата активност като трите отношения показват повишена или намалена вариабилност на СЧ и за нормални се приемат стойности над определена за възрастта граница. Приложената методика за честотните параметри използва метода на непрекъсната вълнова трансформация (continuous wavelet transformation) с вълна на Morlet, на интервали от 4 секунди, приет от Международната Автономна Асоциация от 2007 година. Спектралният анализ е фокусиран върху нискочестотната зона от спектъра в диапазона 0.04-0.15Hz. Основната респираторна честота (FRF) се локализира в спектъра на СЧ, което отразява центъра на честотната лента на респираторната синусова аритмия и съвпада с честотната лента на парасимпатиковия тонус. Тази зона от спектъра се означава като респираторна честотна зона (respiratory frequency area - RFa) и е мярка за парасимпатиковата активност. Останалата площ под кривата на спектъра на СЧ в нискочестотната зона отразява симпатиковия тонус. Тя се означава като нискочестотна зона (low-frequency area - LFa) и е мярка за симпатиковата активност. Мерната единица е удари/мин^2 (bpm^2).

Изследването е извършено поне 24 часа след последния прием на медикаменти, имащи отношение към автономната функция – антихипертензивни, трициклични антидепресанти и SSRIs, без прием на кафе и тютюнопушене 12 часа преди изследването, поне 30 минути след последния прием на храна, сутрин в часовете между 8-11ч.

5. Функционални тестове

- Орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) с измерване на кръвна захар на 0 минута и 120 минута в хода на теста. ОГТТ е проведен при стандартни условия според критериите на СЗО от 2006г. – сутрин на гладно след 12-16 часово гладуване със 75 г глюкоза на прах разтворена в 250 мл вода и изпита в рамките на 5 минути. През периода от време между двете венепункции участникът е останал в седнало положение, не е извършвал физическа активност, не е приемал храна и течности, не е пушил и при наличие на редовна медикаментозна терапия същата е приемана след приключването на теста. Приемът на въглехидрати в храната не е ограничаван (> 150г дневно) поне 3 дни преди изследването.

6. Лабораторни методи

Биохимичните показатели са изследвани в Клинична лаборатория към Клиничен център по ендокринология и геронтология с аналитична система Cobas Integra 400.

- кръвна захар – измерена е по хексокиназен ензимен метод (Glucose HK, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-40 mmol/l (след допълнително разреждане 0-400

mmol/l) и аналитична чувствителност 0.03 mmol/l. Кръвната захар е изследвана в серум като епруведките с венозна кръв са центрофугирани в рамките на 5 минути след вземането на пробата, което я прави еквивалентна на измерване на плазмена глюкоза.

- гликиран хемоглобин (HbA1c) – измерен е в цяла кръв. Общата хемоглобинова (Hb) концентрация е определена колориметрично, а фракцията на HвA1c е измерена по имуно-турбидиметричен метод (NGSP сертифициран) (Roche Diagnostics). Крайният резултат е изразен в процент базиран на отношението HbA1c/Hb.
- серумни липиди – концентрацията на серумните липиди е измерена сутрин на гладно след 8-14 часово нощно гладуване. Общ холестерол е определен по ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) с холестерол естераза, холестерол оксидаза и 4-аминотриптамин, с обхват на теста 0-18.1 mmol/l (след допълнително разреждане 0-181 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.009 mmol/l (Roche Diagnostics). HDL-холестерол е определен по директен ензимен колориметричен метод (CHOD/PAP) (HDL cholesterol direct, Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-4 mmol/l и аналитична чувствителност 0.01 mmol/l. Триглицериди са определени по ензимен колориметричен метод (GPO/PAP) с глицерол оксидаза и аминофеназон (Roche Diagnostics), с обхват на теста 0-10 mmol/l (след допълнително разреждане 0-100 mmol/l) и аналитична чувствителност 0.04 mmol/l.
- hsCRP – измерен е високочувствителен С-реактивен протеин по имунотурбидиметричен усилен от частици метод (CRP-Latex) (Roche Diagnostics), с коефициенти на вариация intra-assay < 3.6% и inter-assay < 11.1%, обхват на теста 0-160 mg/l (след допълнително разреждане 0-1600 mg/l) и аналитична чувствителност 0.085 mg/l.
- отношение албумин:креатинин (ACR) - измерено е в средна порция първа сутрешна урина по имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics). Пробата е взета сутрин преди 9:00ч. и участниците не са извършвали тежки физически упражнения 24 часа преди изследването.

Измерването на васпин и имунореактивен инсулин е осъществено в Радиоимунологичната лаборатория към Клиничен център по ендокринология и геронтология.

- серумен васпин – измерен е в замразен серум, съхраняван при температура -20°C, по имуноензимен метод (ELISA, BioVendor), с коефициенти на вариация intra-assay < 7.6% и inter-assay < 7.7% и аналитична чувствителност 0.01 ng/ml.
- имунореактивен инсулин (ИРИ) – измерен е в хода на ОГТТ (изходно на гладно и на 120 минута), в замразен серум, съхраняван при температура -20°C, по електрохемилуминисцентен метод (ECLIA, Roche Diagnostics).

7. Индиректно изчислени показатели

- LDL-холестерол – изчислен е по формулата на Friedewald, прилагана при нива на триглицеридите < 4.0 mmol/l:

LDL-холестерол (mmol/l) = общ холестерол – HDL-холестерол – триглицериди/2.2.

- Индекс на инсулинова резистентност – индиректен хомеостатичен модел за оценка (HOMA):

$$\textbf{HOMA-IR} = \frac{\text{плазмена глюкоза } (\textbf{mmol/l}) \times \text{ИРИ}(\textbf{mIU/l})}{\textbf{22.5}}$$

- Индекс на инсулинова секреция – индиректен хомеостатичен модел за оценка (HOMA):

$$\textbf{HOMA-}\beta = \frac{\textbf{20} \times \text{ИРИ } (\textbf{mIU/l})}{\text{плазмена глюкоза } (\textbf{mmol/l}) - \textbf{3.5}}\%$$

8. Използвани определения и критерии

- Категории на глюкозния толеранс – определени са съгласно критериите на СЗО от 2006г.
- Метаболитен синдром - дефиниран е съгласно определението на Международната Диабетна Федерация от 2005г.
- стадии на сърдечно-съдова автономна дисфункция – определени са съгласно класификацията на Експертната група по диабетна невропатия от Торонто от 2011г.
- степени на хронична сензо-моторна диабетна невропатия - определени са съгласно класификацията на Експертната група по диабетна невропатия от Торонто от 2010г.

9. Статистически анализ

Статистическият анализ на данните е извършен със статистически пакет SPSS версия 21.0 (SPSS, Chicago, USA). Резултатите са представени като средни стойности ± стандартно отклонение или медиана и разлика между горен и долен квартил. Логаритмична трансформация е извършена при някои от данните с различно от нормалното

разпределение. Принципен компонентен анализ е приложен за определяне на компонентни променливи, отразяващи общия вариабилитет съответно на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност в покой и в хода на клиничните тестове. За ниво на статистическа значимост е прието p (two-tailed) <0,05.

За сравнение на постоянни променливи между групите с различен глюкозен толеранс, наличие на метаболитен синдром и сърдечно-съдова автономна дисфункция, и между подгрупите с различен глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром е приложен еднофакторен дисперсионен анализ - One-way ANOVA – с Post Hoc анализ за множествени сравнения по метода на Bonferroni при равенство на дисперсиите и по метода на Thamane's T2 при неравенство на дисперсиите. Тестът на Levene е използван за определяне хомогенността на дисперсията. За сравнение на две независими извадки с разпределение на данните различно от нормалното е използван непараметричния тест на Mann-Whitney U и теста на Kruskal-Wallis при k на брой извадки.

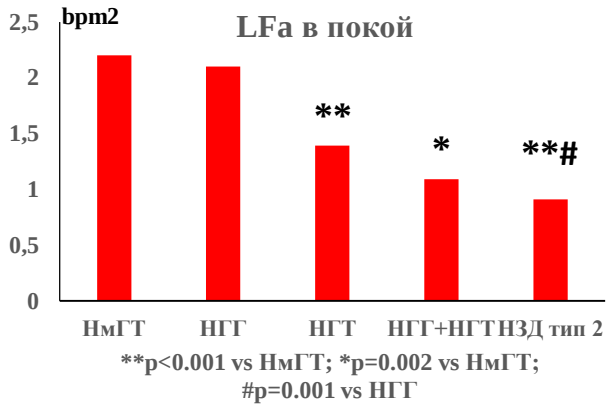
За изследване на вероятната взаимовръзка между постоянните променливи с нормално или логаритмично ln-нормално разпределение е използван корелационен анализ с параметричен (Pearson) коефициент и множествен линеарен регресионен модел с използване на stepwise метод. За изследване на връзката между променливите с различно от нормалното разпределение е приложен непараметричен (Spearman rank) коефициент. За оценка на вероятната връзка между бинарни променливи е използван логистичен регресионен анализ.

РЕЗУЛТАТИ

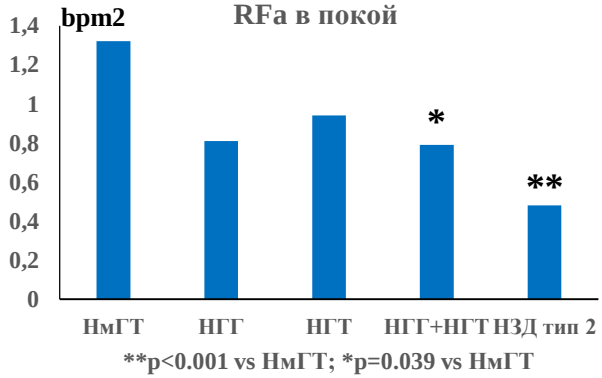
1. Показатели на автономния тонус в изследваните групи

Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в честотните променливи за симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой и в хода на клиничните тестове - дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция между групите с различен глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2), са представени съответно на Фигура 1, Фигура 2, Фигура 3, Фигура 4, Фигура 5, Фигура 6 и Фигура 7; и между групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-) са представени съответно на Фигура 8, Фигура 9, Фигура 10, Фигура 11, Фигура 12, Фигура 13 и Фигура 14.

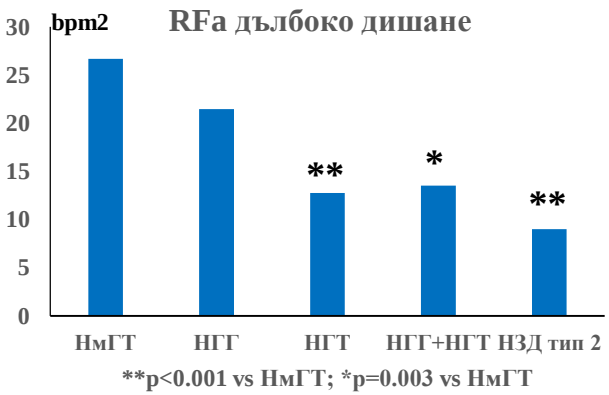
Фигура 1. Симпатикова активност (LFa) в покой в групите според глюкозния толеранс



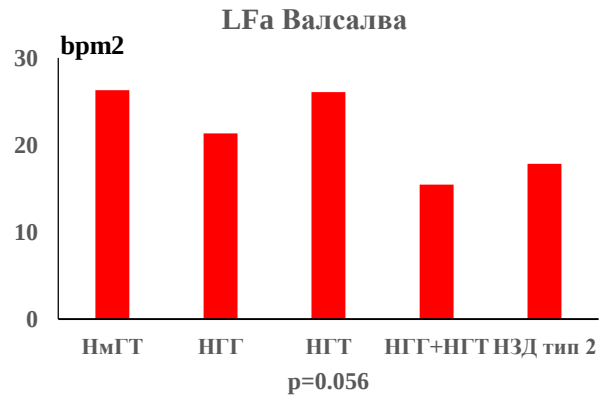
Фигура 2. Парасимпатикова активност (RFa) в покой в групите според глюкозния толеранс



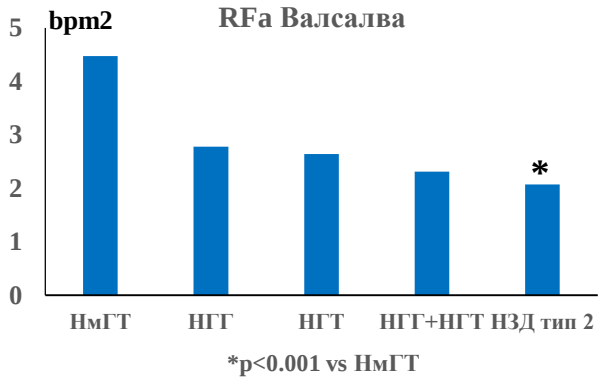
Фигура 3. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста дълбоко дишане в групите според глюкозния толеранс



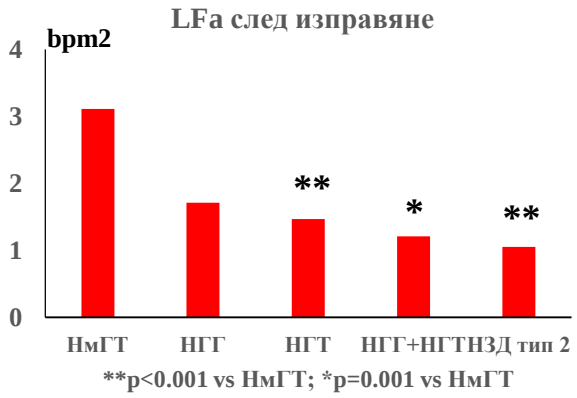
Фигура 4. Симпатикова активност (LFa) в хода на теста Валсалва в групите според глюкозния толеранс



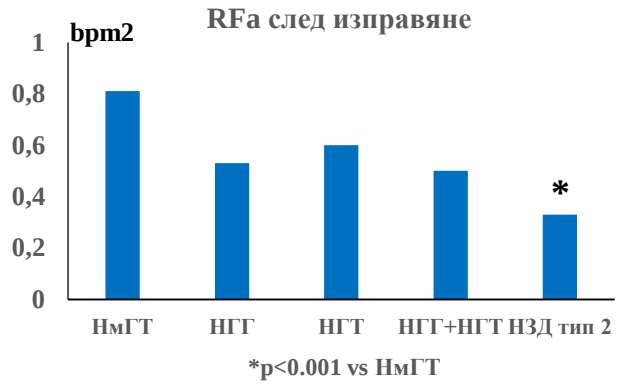
Фигура 5. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста Валсалва в групите според глюкозния толеранс



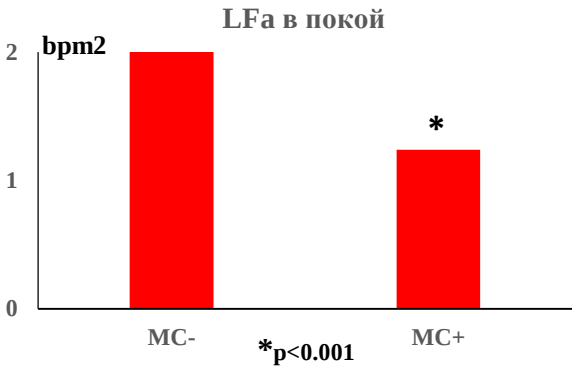
Фигура 6. Симпатикова активност (LFa) след изправяне в групите според глюкозния толеранс



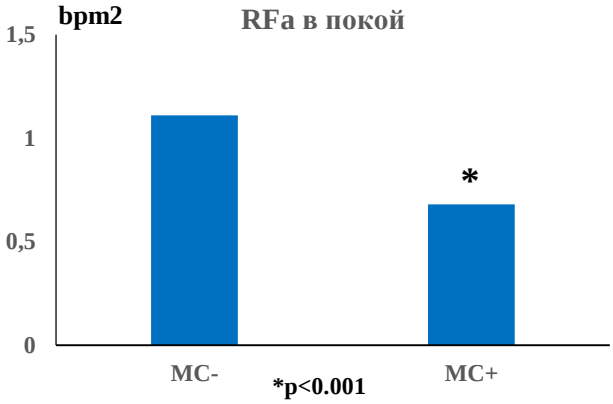
Фигура 7. Парасимпатикова активност (RFa) след изправяне в групите според глюкозния толеранс



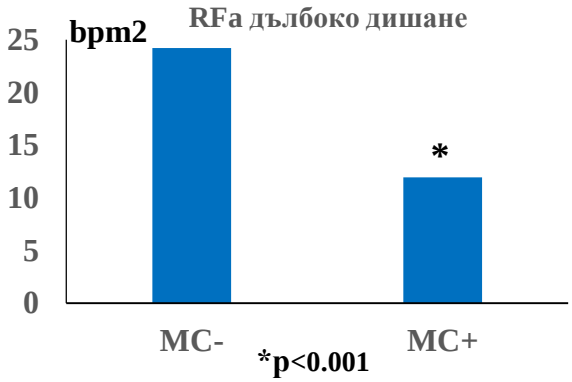
Фигура 8. Симпатикова активност (LFa) в покой в групите според наличието на метаболитен синдром



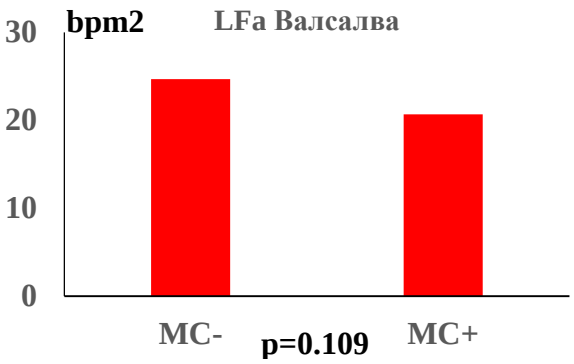
Фигура 9. Парасимпатикова активност (RFa) в покой в групите според наличието на метаболитен синдром



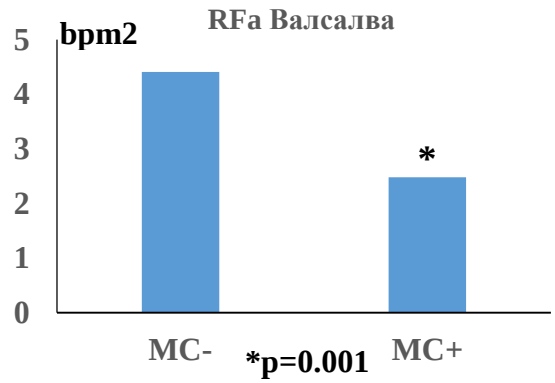
Фигура 10. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста дълбоко дишане в групите според наличието на метаболитен синдром



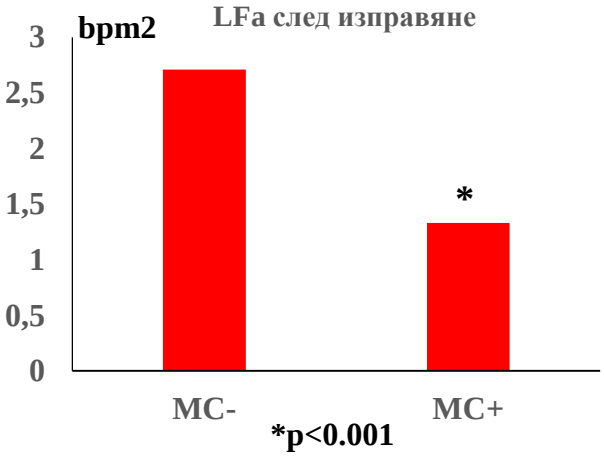
Фигура 11. Симпатикова активност (LFa) в хода на теста Валсалва в групите според наличието на метаболитен синдром



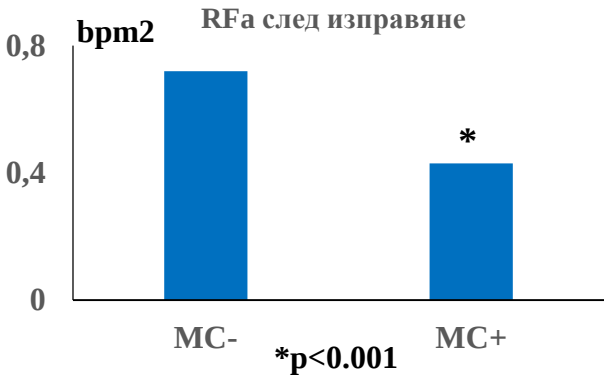
Фигура 12. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста Валсалва в групите според наличието на метаболитен синдром



Фигура 13. Симпатикова активност (LFa) след изправяне в групите според наличието на метаболитен синдром

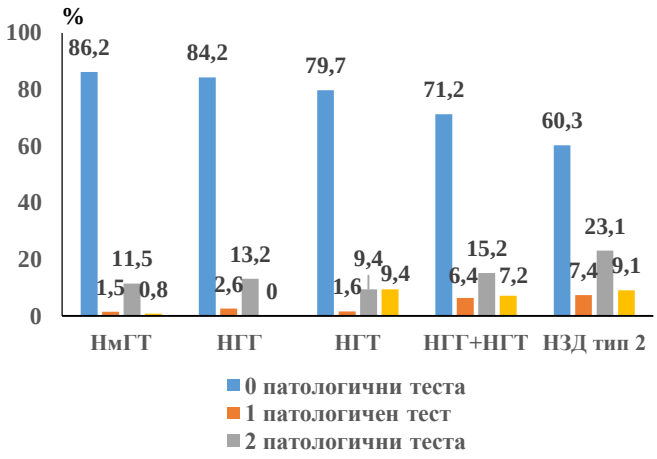


Фигура 14. Парасимпатикова активност (RFa) след изправяне в групите според наличието на метаболитен синдром



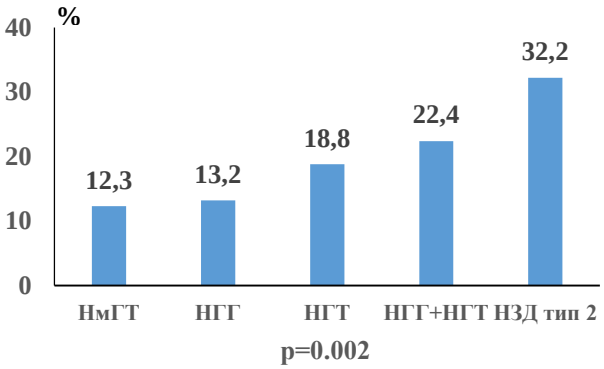
На Фигура 15 е представен броя патологични проби в % в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 15. Брой патологични проби в % в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



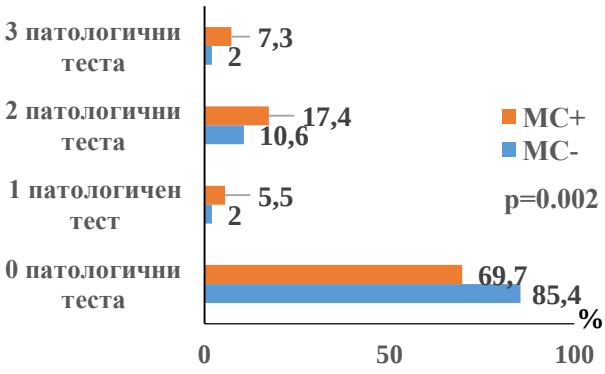
На Фигура 16 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 16. Честота на сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) в % в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



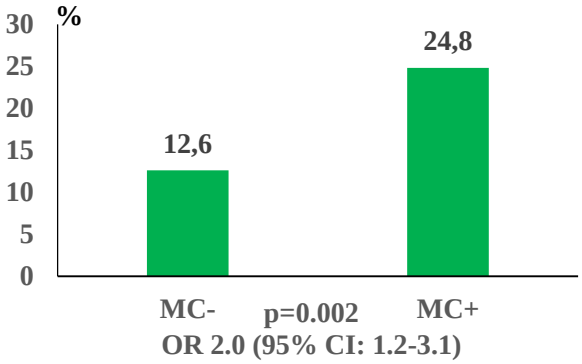
На Фигура 17 е представен броят на патологични автономни проби в групите според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 17. Брой патологични проби в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



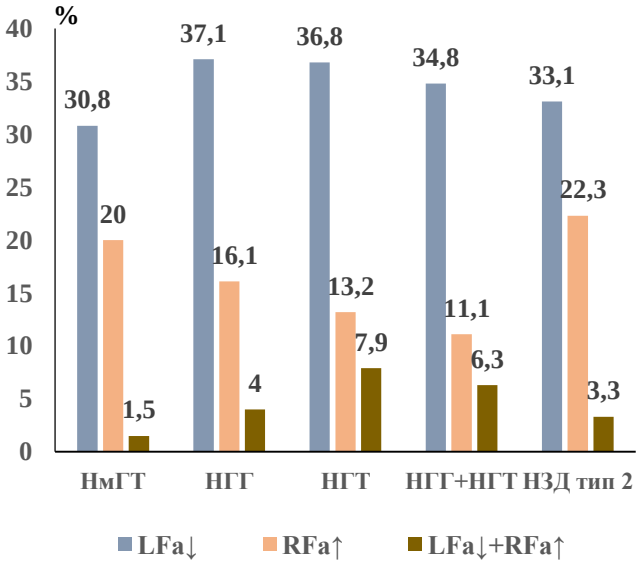
На Фигура 18 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в групите според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 18. Честота на сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



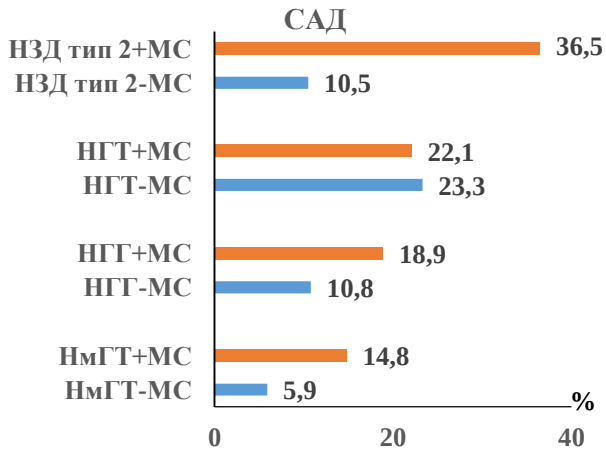
На Фигура 19 са представени нарушенията в симпато-вагалния баланс в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 19. Нарушен симпато-вагален баланс след изправяне в % в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



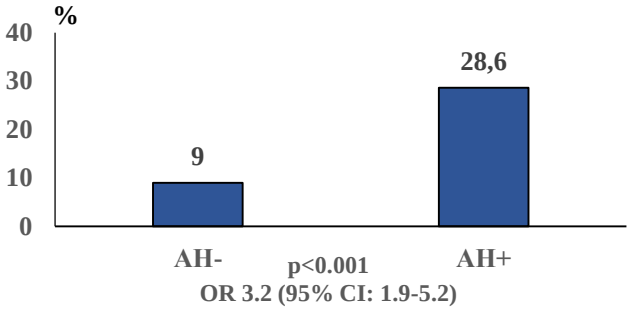
На Фигура 20 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в подгрупите с различен глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 20. Честота на сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) в % в подгрупите според наличието на метаболитен синдром (МС): нормален глюкозен толеранс (НмГТ) с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС), нарушена гликемия на гладно (НГГ) с МС (НГГ+МС) и без МС (НГГ-МС), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) с МС (НГТ+МС) и без МС (НГТ-МС) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) с МС (НЗД тип 2+МС) и без МС (НЗД тип 2-МС)

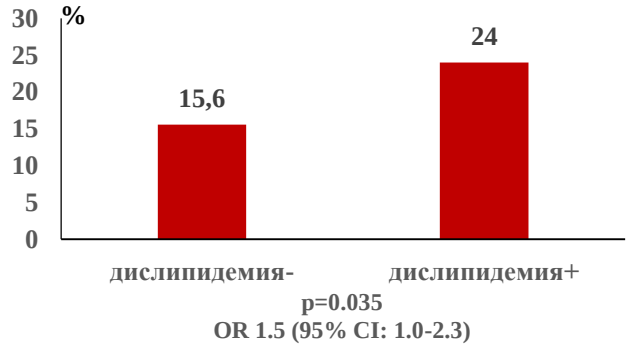


Честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция е оценена допълнително според наличието на артериална хипертония, дислипидемия и нарушение в глюкозния толеранс. Резултатите от анализа на данните според наличието на артериална хипертония са представени на Фигура 21, според наличието на дислипидемия на Фигура 22 и според глюкозния толеранс на Фигура 23.

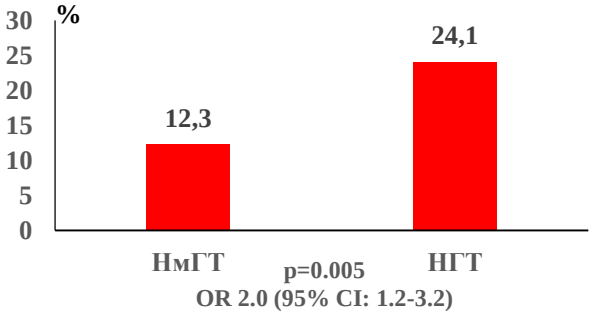
Фигура 21. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в групите според наличието на артериална хипертония (АХ) – с АХ (АХ+) и без АХ (АХ-)



Фигура 22. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на дислипидемия



Фигура 23. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на отклонения в глюкозния толеранс – с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) и с нарушен глюкозен толеранс (НГТ)



2. Връзка на показаталите на автономния тонус с кардио-метаболитни маркери в изследваните групи и в кохортата като цяло

Корелационен анализ за оценка на връзката между показателите на автономната функция и кардио-метаболитните маркери в групите според глюкозния толеранс и наличието на метаболитен синдром.

Маркери, корелиращи с автономната функция	Маркери, некорелиращи с автономната функция
възраст обиколка на талия висцерална мастна маса кръвна захара на 120 минута HbA1c AGEs диастолно артериално налягане QTc интервал ACR (само при НЗД тип 2 и МС+)	ИТМ общотелесна мастна маса кръвна захар на гладно систолно артериално налягане серумни липиди hsCRP

Проведен е принципен компонентен анализ за изчисление на компонентни променливи, обобщаващи общия вариабилитет на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност от всички клинични тестове. Получените компонентни променливи са включени в множествен регресионен анализ за оценка на независимостта на връзката между кардио-метаболитните маркери и автономния тонус. На Таблица 4 са представени компонентните променливи на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност. На Таблица 5 и Таблица 6 са представени моделите на регресионния анализ в групите с и без метаболитен синдорм (Таблица 5) и в групите с и без нарушения в глюкозния толеранс (Таблица 6).

Таблица 4. Принципен компонентен анализ за определяне на компонентна променлива за симпатикова (1), парасимпатикова (2) и симпатикова и парасимпатикова активност (3), отразяващи общия вариабилитет на тонуса в покой и в хода на клиничните тестове в изследваната кохорта

Принципен компонентен анализ			
	Тест на Kaiser-Meyer-Olkin за извадкова адекватност	Тест на Bartlett за сферичност	% от общия вариабилитет
компонентна променлива - 1 (симпатикова активност)	0.77	<0.001	68%
компонентна променлива - 2 (парасимпатикова активност)	0.73	<0.001	70%
компонентна променлива - 3 (обща автономна активност)	0.83	<0.001	63%

Таблица 5. Основни детерминанти на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност в групите с (МС+) и без (МС-) метаболитен синдром

Множествена регресия метод Stepwise					
Предиктивна променлива	**(t, p)**	**F (df)**	**p**	**R**	**R^2**
МС+			**симпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-13.12, p<0.001)	172.03 (1,308)	**p<0.001**	0.599	0.358
Модел 2: възр	(-12.57, p<0.001)	98.22 (2,307)	**p<0.001**	0.625	0.390
QTc интервал	(-4.00, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-12.92, p<0.001)	70.46 (3,306)	**p<0.001**	0.639	0.409
QTc интервал	(-3.91, p<0.001)				
обиколка на талия	(-3.08, p=0.002)				
Модел 4: възраст	(-12.26, p<0.001)	55.82 (4,305)	**p<0.001**	0.650	0.423
QTc интервал	(-3.95, p=0.002)				
обиколка на талия	(-3.34, p=0.001)				
диастолно артериално налягане	(2.77, p=0.006)				
Модел 5: възраст	(-11.96, p<0.001)	46.32 (5,304)	**p<0.001**	0.658	0.432
QTc интервал	(-3.73, p<0.001)				
обиколка на талия	(-3.47, p=0.001)				
диастолно артериално налягане	(3.09, p=0.002)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.23, p=0.026)				
МС-			**симпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-11.74, p<0.001)	137.82 (1,145)	**p<0.001**	0.698	0.487
МС+			**парасимпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-13.68, p<0.001)	187.20 (1,308)	**p<0.001**	0.615	0.378
Модел 2: възраст	(-14.27, p<0.001)	107.54 (2,307)	**p<0.001**	0.642	0.412
обиколка на талия	(-4.21, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-14.00, p<0.001)	75.28 (3,306)	**p<0.001**	0.652	0.425
обиколка на талия	(-4.33, p<0.001)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.60, p<0.001)				
МС-			**парасимпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-11.37, p<0.001)	129.21 (1,145)	**p<0.001**	0.686	0.471
Модел 2: възраст	(-10.37, p<0.001)	70.15 (2,145)	**p<0.001**	0.702	0.494
QTc интервал	(-2.52, p=0.013)				
МС+			**обща автономна активност**		
Модел 1: възраст	(-14.37, p<0.001)	206.60 (1,308)	**p<0.001**	0.634	0.401
Модел 2: възраст	(-14.92, p<0.001)	116.12 (2,307)	**p<0.001**	0.656	0.431
обиколка на талията	(-3.97, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-14.38, p<0.001)	82.80 (3,306)	**p<0.001**	0.669	0.448
обиколка на талията	(-3.87, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.10, p=0.002)				
Модел 4: възраст	(-14.18, p<0.001)	64.18 (4,305)	**p<0.001**	0.676	0.457
обиколка на талията	(-3.98, p<0.001)				
QTc интервал	(-2.89, p=0.004)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.25, p=0.025)				
Модел 5: възраст	(-13.49, p<0.001)	52.94 (5,304)	**p<0.001**	0.682	0.465
обиколка на талията	(-4.19, p<0.001)				
QTc интервал	(-2.87, p=0.004)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.55, p=0.011)				
диастолно артериално налягане	(2.19, p=0.030)				
МС-			**обща автономна активност**		
Модел 1: възраст	(-12.79, p<0.001)	163.59 (1,145)	**p<0.001**	0.728	0.530
Модел 2: възраст	(-11.80, p<0.001)	86.11 (2,144)	**p<0.001**	0.638	0.545
QTc интервал	(-2.14, p=0.034)				

Таблица 6. Основни детерминанти на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност в групите с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и нормален глюкозен толеранс (НмГТ)

Множествена регресия метод Stepwise					
Предиктивна променлива	**(t, p)**	**F (df)**	**p**	**R**	**R^2**
НГТ			**симпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-14.04, p<0.001)	196.98 (1,325)	**p<0.001**	0.614	0.377
Модел 2: възраст	(-13.37, p<0.001)	108.18 (2,324)	**p<0.001**	0.633	0.400
QTc интервал	(-3.53, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-13.61, p<0.001)	77.24 (3,323)	**p<0.001**	0.646	0.418
QTc интервал	(-3.19, p=0.002)				
обиколка на талия	(-3.10, p=0.002)				
Модел 4: възраст	(-13.08, p<0.001)	61.26 (4,322)	**p<0.001**	0.657	0.432
QTc интервал	(-3.16, p=0.002)				
обиколка на талия	(-3.44, p=0.001)				
диастолно артериално налягане	(2.86, p=0.005)				
НмГТ			**симпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-9.11, p<0.001)	82.94 (1,128)	**p<0.001**	0.627	0.393
НГТ			**парасимпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-13.37, p<0.001)	178.66 (1,325)	**p<0.001**	0.596	0.355
Модел 2: възраст	(-13.79, p<0.001)	106.00 (2,324)	**p<0.001**	0.629	0.396
обиколка на талията	(-4.68, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-13.18, p<0.001)	73.73 (3,323)	**p<0.001**	0.638	0.406
обиколка на талията	(-4.39, p<0.001)				
QTc интервал	(-2.44, p=0.015)				
Модел 4: възраст	(-13.36, p<0.001)	56.91 (4,322)	**p<0.001**	0.644	0.414
обиколка на талията	(-3.90, p<0.001)				
QTc интервал	(-2.47, p=0.014)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.06, p=0.040)				
НмГТ			**парасимпатикова активност**		
Модел 1: възраст	(-11.89, p<0.001)	141.35 (1,128)	**p<0.001**	0.724	0.525
НГТ			**обща автономна активност**		
Модел 1: възраст	(-14.68, p<0.001)	215.61 (1,325)	**p<0.001**	0.632	0.399
Модел 2: възраст	(-15.09, p<0.001)	123.51 (2,324)	**p<0.001**	0.658	0.433
обиколка на талия	(-4.39, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-14.43, p<0.001)	87.53 (3,323)	**p<0.001**	0.670	0.448
обиколка на талия	(-4.06, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.04, p=0.003)				
Модел 4: възраст	(-14.43, p<0.001)	72.33 (4,322)	**p<0.001**	0.706	0.538
обиколка на талия	(-4.06, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.04, p=0.003)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.09, p=0.026)				
НмГТ			**обща автономна активност**		
Модел 1: възраст	(-11.56, p<0.001)	133.56 (1,128)	**p<0.001**	0.715	0.511

3. Кардио-метаболитни маркери в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция

Таблица 7. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, и средна възраст) в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**
Брой	378	100
пол (мъже/жени)	155/223	45/55
възраст (години)	47.1±13.3	58.2±11.1

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

На Таблица 8 са представени средните стойности, стандартното отклонение и нивото на статистическа значимост на разликата в средните стойности на антропометричните показатели, артериалното налягане, серумните липиди, гликемичните показатели, отношението албумин:креатинин, hsCRP и QTc интервал в групите според наличието на САД.

Таблица 8. Индекс на телесна маса (ИТМ) и разпределение на мастната тъкан в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

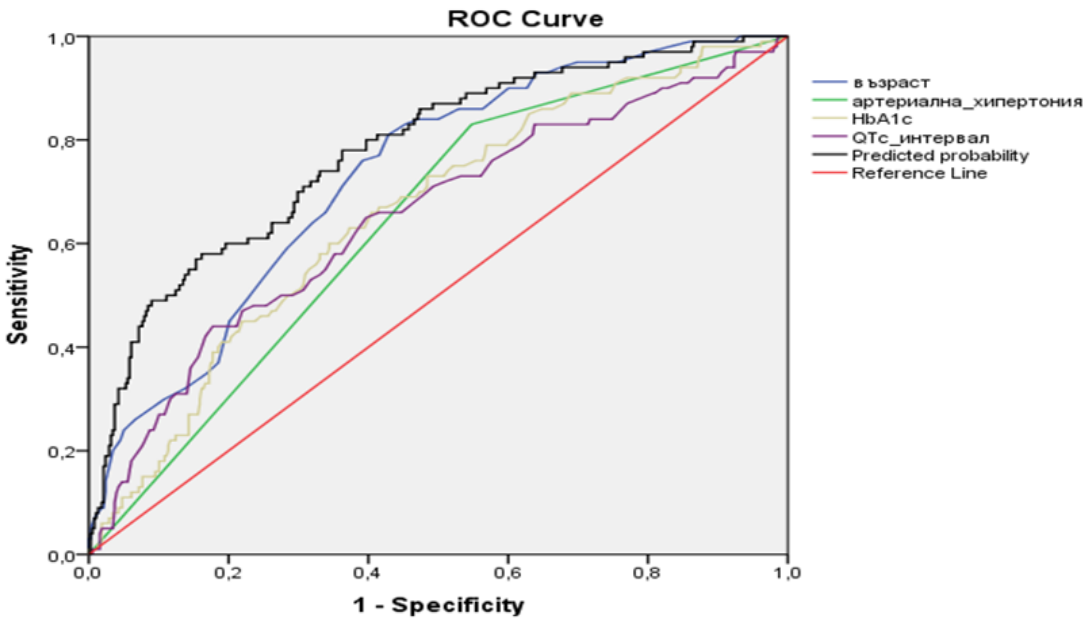
	САД-	**САД+**	**F (df)**	**p**
ИТМ (кг/м^2)	30.9±6.2	31.5±6.1	0.80 (1,477)	0.371
обиколка на талия (см)	103.6±15.0	106.9±13.7	3.90 (1,477)	**0.049**
висцерална мастна тъкан (см^2)	149.9±51.2	167.6±46.8	9.79 (1,477)	**0.002**
систорно артериално налягане (mmHg)	125±15	127±16	1.71 (1,477)	0.191
диастолно артериално налягане (mmHg)	78±11	77±12	1.11 (1,477)	0.292
общ холестерол (mmol/l)	5.3±1.1	5.5±1.5	3.88 (1,477)	**0.049**
LDL холестерол (mmol/l)	3.3±1.0	3.4±1.3	0.90 (1,477)	0.344
HDL холестерол (mmol/l)	1.2±0.4	1.3±0.4	1.28 (1,477)	0.258
триглицериди (mmol/l)	1.7±1.3	1.9±1.6	2.92 (1,477)	0.088
плазмена глюкоза на гладно (mmol/l)	6.9±2.8	7.8±3.3	7.55 (1,477)	**0.006**
плазмена глюкоза на 120 минута (mmol/l)	7.6±3.2	8.8±4.4	9.37 (1,477)	**0.002**
HbA1c (%)	6.3±1.5	6.8±1.9	10.18 (1,477)	**0.002**
крайни продукти на гликирането (AGEs)	1.9±0.4	2.1±0.4	15.84 (1,477)	**<0.001**
lnACR	1.0 (0.6-1.6)	1.1 (0.8-2.2)	10.0 (1,477)	**0.002**
lnhsCRP (mg/L)	2.79 (1.43-5.33)	3.43 (1.81-6.00)	1.0 (1,477)	0.316
QTc интервал (секунди)	418±25	431±28	20.15 (1,477)	**<0.001**

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.
ln - логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните

Извършена е логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция. На Фигура 24 са представени ROC кривите на отделните предиктивни променливи, както и на предиктивната стойност на модела като цяло.

Фигура 24. Основни детерминанти на автономния тонус при лица със сърдечно-съдова автономна дисфункция

Логистична регресия метод Forward Stepwise - X^2 (4)= 67.997, p<0.001, R^2 0.233					
Предиктивна променлива	**Wald (df)**	**P**	**OR**	**95% CI**	
възраст	20.925 (1)	**<0.001**	1.06	1.03	1.08
HbA1c	6.925 (1)	**0.008**	1.50	1.11	2.04
QTc интервал	5.477 (1)	**0.015**	1.01	1.00	1.02
артериална хипертония	4.260 (1)	**0.039**	1.94	1.03	3.63



Предиктивна променлива	**AUC**	**95% CI**	**P**	**cutoff**	**чувствителност**	**специфичност**
Възраст (години)	0.730	0.68-0.78	<0.001	53	76%	61%
HbA1c (%)	0.657	0.60-0.72	<0.001	6.0	66%	60%
QTc интервал (ms)	0.651	0.59-0.71	<0.001	423	65%	61%
артериална хипертония	0.641	0.58-0.70	<0.001		83%	55%
Предиктивна стойност на модела	0.778	0.73-0.83	<0.001			

4. Връзка на показаталите на автономния тонус с индекси за инсулинова секреция и инсулинова чувствителност в изследваните групи

Медианата, разликата между горен и долен квартил и нивото на статистическа значимост (p) на разликата между медианите на изследваните показатели за оценка на инсулиновата секреция и инсулинова чувствителност в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция са представени на Таблица 9.

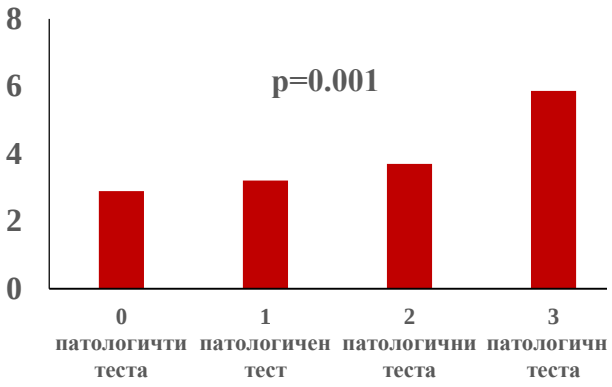
Таблица 9. Серумни нива на имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ на гладно) и имунореактивен инсулин на 120 минута (ИРИ 120 минута), хомеостазен модел за индиректна оценка на инсулинова резистентност (HOMA-IR) и хомеостазен модел за индиректна оценка на инсулинова секреция (HOMA-β) в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	САД+	P
ИРИ на гладно (mIU/l)	11.77 (8.10-18.86)	14.29 (8.75-22.38)	0.126
ИРИ 120 минута (mIU/l)	33.40 (15.40-64.90)	35.58 (9.81-73.85)	0.595
HOMA-β	88.22 (54.09-145.84)	87.22 (56.89-131.03)	0.576
HOMA-IR	3.31 (2.20-5.31)	4.78 (3.12-7.76)	**0.015**

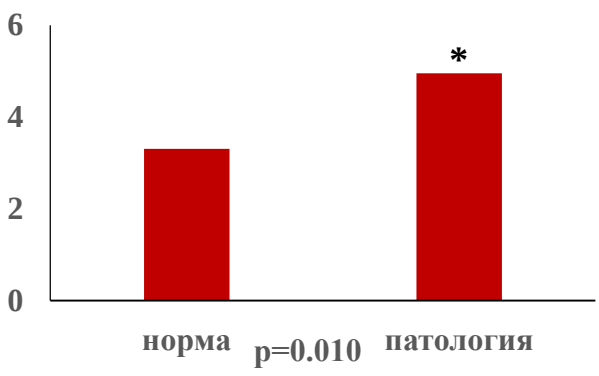
Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

Инсулиновата резистентност е оценена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според броя на патологичните автономни тестове (Фигура 25) и според наличието на един патологичен автономен тест - съответно дълбоко дишане (Фигура 26), Валсалва (Фигура 27) и изправяне от седнало положение (Фигура 28).

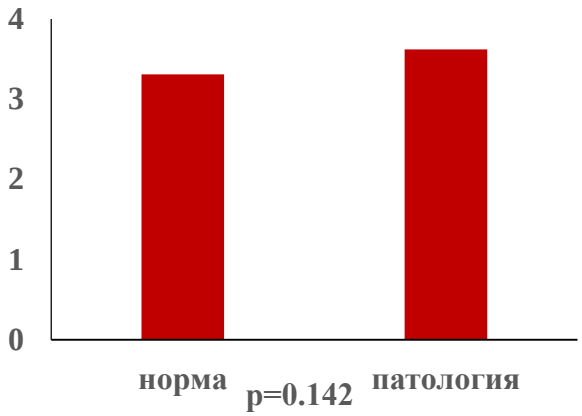
Фигура 25. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според броя патологични автономни тестове



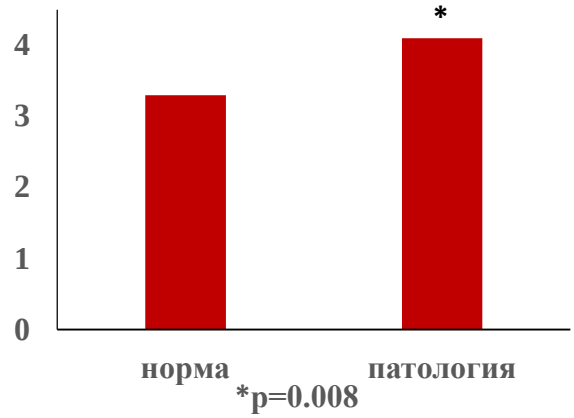
Фигура 26. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен тест дълбоко дишане



Фигура 27. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен тест Валсалва

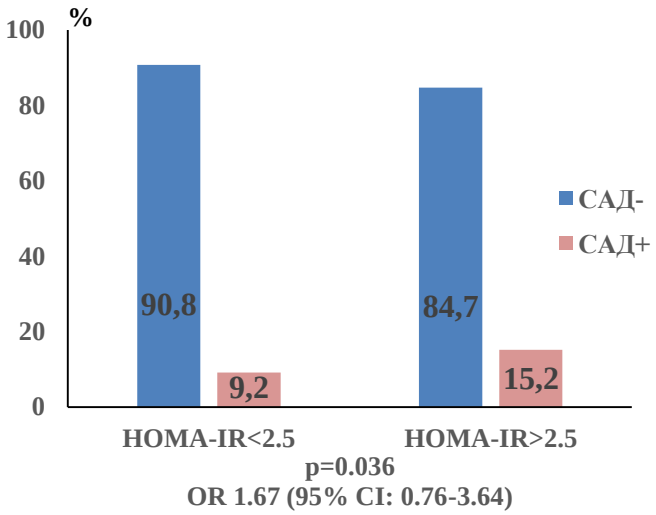


Фигура 28. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен ортостатичен тест

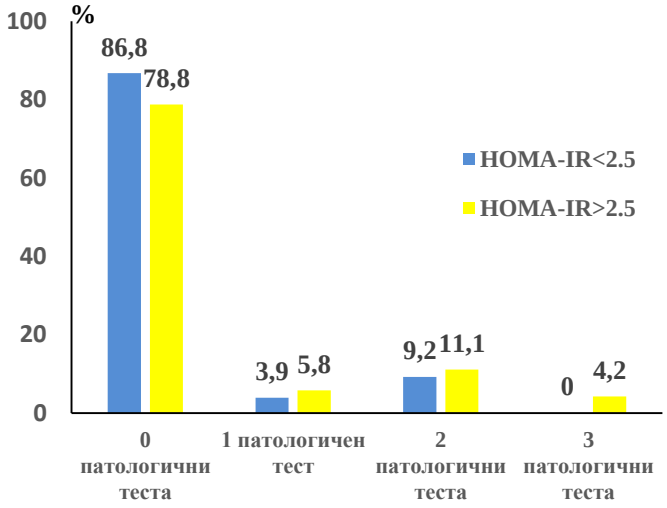


Честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция и броят патологични автономни тестове са изследвани допълнително при разделянето на участниците в групи според наличието на инсулинова резистентност. Резултатите са представени съответно на Фигура 29 и Фигура 30.

Фигура 29. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в групите с (HOMA-IR>2.5) и без (HOMA-IR<2.5) инсулинова резистентност



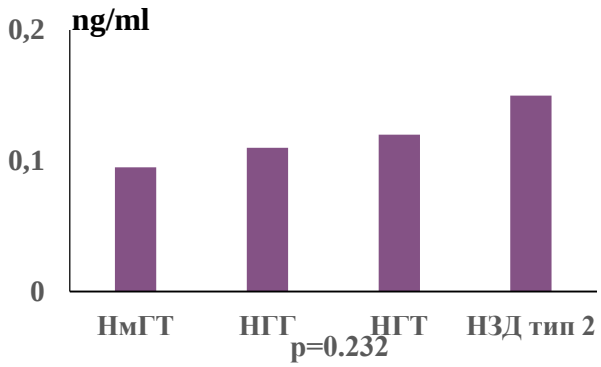
Фигура 30. Брой патологични автономни тестове в групите с (HOMA-IR>2.5) и без (HOMA-IR<2.5) инсулинова резистентност



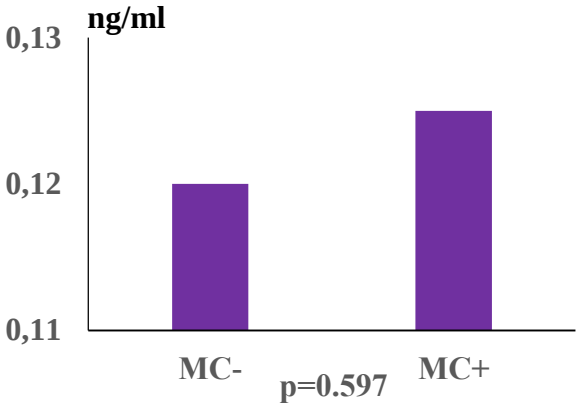
5. Серумен васпин, кардио-метаболитни показатели и автономен тонус в изследваните групи

Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в серумните концентрации на васпин са представени на Фигура 31 при групите с различен глюкозен толеранс, на Фигура 32 при групите според наличието на метаболитен синдром, на Фигура 33 в подгрупите с нормален глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром, и на Фигура 34 в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция.

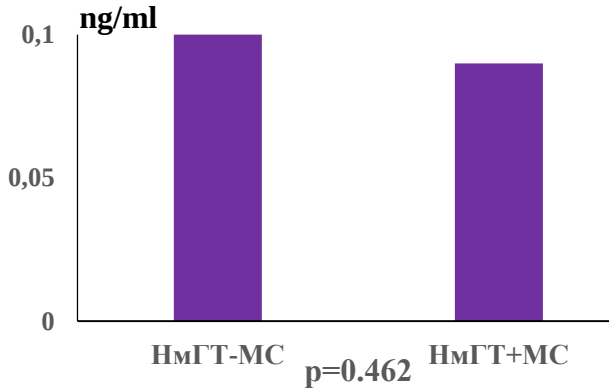
Фигура 31. Серумни нива на васпин в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



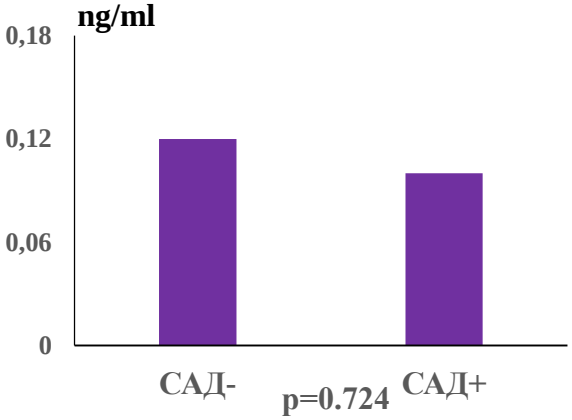
Фигура 32. Серумни нива на васпин в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



Фигура 33. Серумни нива на васпин в подгрупите с нормален глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС)



Фигура 34. Серумни нива на васпин в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)



Изследвана е взаимовръзката на васпин и параметрите на автономния тонус в изследваните групи. Резултатите в групите според глюкозния толеранс и в подгрупите с нормален глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром са представени на Таблица 10.

Таблица 10. Корелация между нивата на серумния васпин и сърдечната честота в покой, симпатиковата (LFa) и парасимпатиковата (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва, изправяне от седнала позиция) в групите според глюкозния толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и нормален глюкозен толеранс (НмГТ) и в подгрупите с (НмГТ+МС) и без (НмГТ-МС) метаболитен синдром

	Васпин			**Васпин**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**НмГТ**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.31	0.071	Сърдечна честота в покой	-0.07	0.592
LFa в покой	-0,16	0.356	LFa в покой	-0,31	**0.010**
RFa в покой	-0,31	0.070	RFa в покой	-0,3	**0.010**
LFa проба дълбоко дишане	-028	0.100	LFa проба дълбоко дишане	-0,24	**0.042**
RFa проба дълбоко дишане	-0,22	0.197	RFa проба дълбоко дишане	-0,42	**<0.001**
LFa проба Валсалва	-0,15	0.405	LFa проба Валсалва	-0,24	**0.043**
RFa проба Валсалва	-0,34	**0.048**	RFa проба Валсалва	-0,33	**0.006**
LFa след изправяне	-0,17	0.336	LFa след изправяне	-0,31	**0.009**
RFa след изправяне	-0,18	0.303	RFa след изправяне	-0,34	**0.004**
НГТ			**НмГТ+МС**		
Сърдечна честота в покой	-0.17	0.344	Сърдечна честота в покой	-0.06	0.729
LFa в покой	-0,02	0.907	LFa в покой	-0,39	**0.021**
RFa в покой	0.16	0.355	RFa в покой	-0,31	0.066
LFa проба дълбоко дишане	0,24	0.169	LFa проба дълбоко дишане	-0,41	**0.016**
RFa проба дълбоко дишане	0,16	0.367	RFa проба дълбоко дишане	-0,35	**0.038**
LFa проба Валсалва	-0,02	0.914	LFa проба Валсалва	-0,18	0.311
RFa проба Валсалва	0,21	0.239	RFa проба Валсалва	-0,24	0.158
LFa след изправяне	0,02	0.904	LFa след изправяне	-0,36	**0.035**
RFa след изправяне	0,25	0.153	RFa след изправяне	-0,34	**0.049**
НЗД тип 2			**НмГТ-МС**		
Сърдечна честота в покой	-0.10	0.567	Сърдечна честота в покой	-0.10	0.565
LFa в покой	-0,01	0.943	LFa в покой	-0,2	0.251
RFa в покой	0,11	0.526	RFa в покой	-0,38	**0.025**
LFa проба дълбоко дишане	0,06	0.726	LFa проба дълбоко дишане	-0,05	0.774
RFa проба дълбоко дишане	0,20	0.283	RFa проба дълбоко дишане	-0,51	**0.002**
LFa проба Валсалва	0,25	0.163	LFa проба Валсалва	-0,29	0.096
RFa проба Валсалва	0,26	0.146	RFa проба Валсалва	-0,42	**0.013**
LFa след изправяне	0,09	0.616	LFa след изправяне	-0,27	0.118
RFa след изправяне	0,26	0.139	RFa след изправяне	-0,38	**0.023**

На Таблица 11 са представени резултатите от множествения регресионен анализ за определяне на основните детерминанти на васпин в групите, при които са установени корелации между серумните нива на васпин и различни кардио-метаболитни маркери и показатели на автономния тонус.

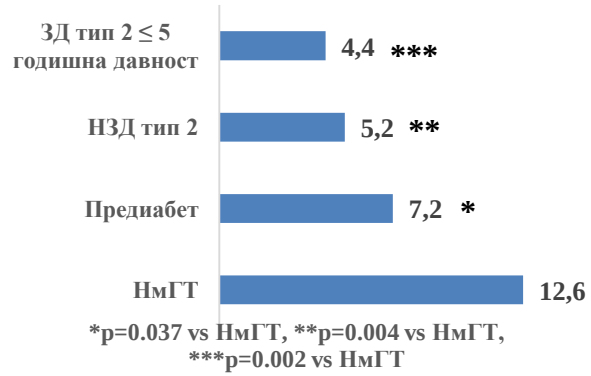
Таблица 11. Основни детерминанти на серумното ниво на васпин в групите с метаболитен синдром (МС+), новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2), нормален глюкозен толеранс (НмГТ), и в подгрупите с НмГТ с (НмГТ+МС) и без (НмГТ-МС) МС

Множествена регресия метод Stepwise					
Предиктивна променлива	**(t, p)**	**F (df)**	**p**	**R**	**R^2**
			ln(васпин) (МС+)		
Модел 1: възраст	(3.20, p=0.002)	10.22 (1,114)	**p=0.002**	0.074	0.082
Модел 2: възраст	(3.10, p=0.002)	7.86 (2,113)	**p=0.001**	0.107	0.122
общотелесна мастна маса	(2.26, p=0.026)				
			ln(васпин) (НЗД тип 2)		
Модел 1: общотелесна мастна маса	(2.45, p<0.020)	6.01 (1,33)	**p<0.020**	0.403	0.162
			ln(васпин) (НмГТ)		
Модел 1: ln(RFa дълбоко дишане)	(-3.16, p=0.002)	10.0 (1,68)	**p=0.002**	0.358	0.128
			ln(васпин) (НмГТ-МС)		
Модел 1: ln(RFa дълбоко дишане)	(-2.99, p=0.005)	8.92 (1,33)	**p=0.005**	0.461	0.213
			ln(васпин) (НмГТ+МС)		
Модел 1: ln(LFa в покой)	(-2.31, p=0.027)	5.36 (1,33)	**p=0.027**	0.374	0.140
ln – логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните					

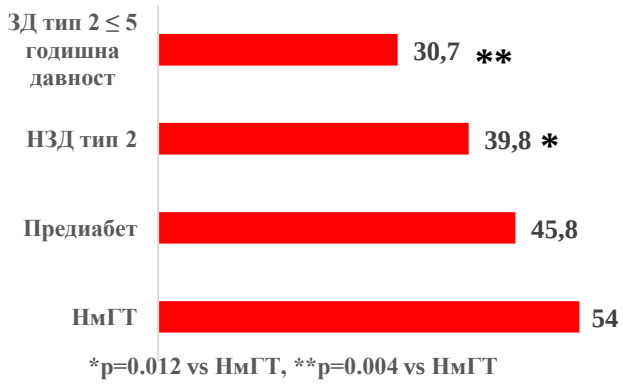
6. Електрофизиологични параметри на сетивните и моторните нервни влакна, кардио-метаболитни маркери и показатели на автономния тонус

Амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал, скоростта на провеждане, дисталната сетивна латенция и честотата на нарушена проводимост на н. суралис са представени съответно на Фигура 35, Фигура 36, Фигура 37 и Фигура 38.

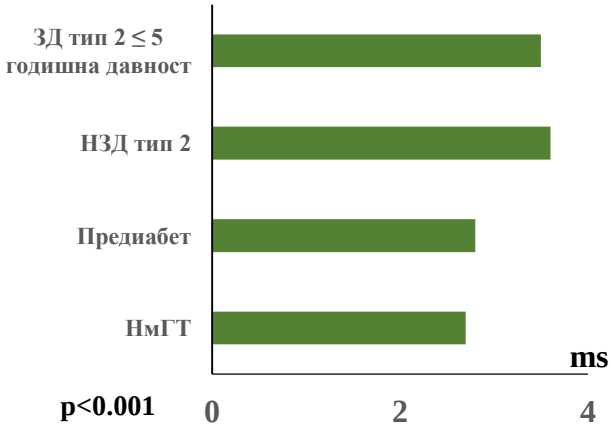
Фигура 35. Амплитуда на СНАП (сетивен нервен акционен потенциял) от н. суралис [uV] в групите според глюкозния толеранс –нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет (ЗД) тип 2 ≤ 5 годишна давност



Фигура 36. Скорост на провеждане по сетивните влакна на н. суларис [m/s] в групите според глюкозния толеранс нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип2 (НЗД тип 2) и захарен диабет (ЗД) тип 2 ≤ 5 годишна давност



Фигура 37. Дистална сетивна латенция на н. суралис в групите според глюкозния толеранс - нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет (ЗД) тип 2 ≤ 5 годишна давност



Фигура 38. Нарушена проводимост по н. суралис в % в групите според глюкозния толеранс - нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет (ЗД) тип 2 ≤ 5 годишна давност

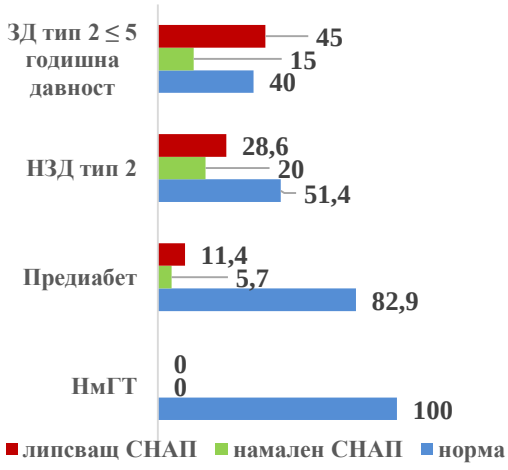
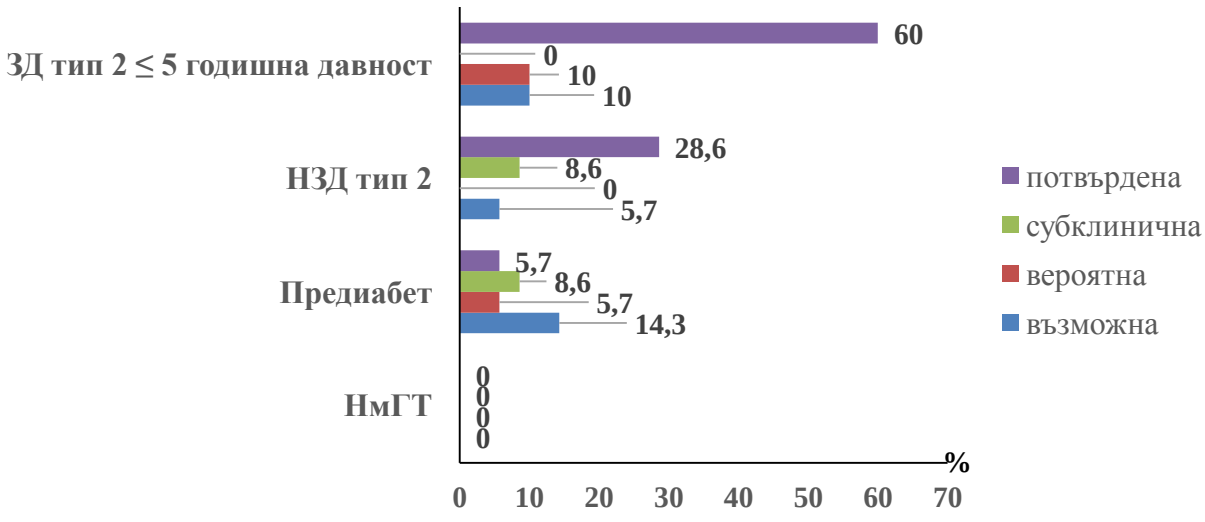


Таблица 12. Кардио-метаболитни детерминанти на амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП) и скоростта на провеждане на н. суралис в изследваната кохорта

Корелация	**СНАП**		**Скорост на провеждане**	
Параметри	**r**	**p**	**r**	**p**
възраст	-0.311	**0.002**	-0.170	0.093
Индекс на телесна маса (ИТМ)	-0.189	0.059	-0.130	0.198
Обиколка на талията	-0.208	**0.037**	-0.200	**0.048**
ln(висцерална мастна тъкан)	-0.238	**0.017**	-0.134	0.185
Общотелесна мастна маса	-0.057	0.569	0.017	0.867
ln(плазмена глюкоза на гладно)	-0.331	**0.001**	-0.230	**0.022**
ln(HbA1c)	-0.383	**<0.001**	-0.363	**<0.001**
Крайни продукти на гликирането (AGEs)	-0.263	**0.008**	-0.333	**0.001**
Отношение албумин:креатинин	-0.219	**0.028**	-0.280	**0.005**
Серумен креатинин	-0.127	0.206	-0.191	0.058
Гломерулна филтрация EPI	0.164	0.101	0.142	0.162
Систолно артериално налягане	-0.117	0.245	-0.009	0.930
Диастолно артериално налягане	0.109	0.280	0.160	0.113
Общ холестерол	0.002	0.984	0.011	0.913
HDL холестерол	0.168	0.092	0.106	0.299
триглицериди	-0.123	0.219	0.042	0.676
LDL холестерол	-0.021	0.834	-0.031	0.762
ln(hsCRP)	-0.071	0.478	-0.018	0.857

Множествена регресия метод Stepwise		**Амплитуда на СНАП на н. суралис**			
Предиктивна променлива	**(t, p)**	**F (df)**	**p**	**R**	**R^2**
Модел 1: ln(HbA1c)	(-4.130, p<0.001)	17.06 (1,99)	**p<0.001**	0.383	0.147
Модел 2: ln(HbA1c)	(-4.226, p<0.001)	15.12 (2,98)	**p<0.001**	0.486	0.236
age	(-3,374, p=0.001)				
		Скорост на провеждане по н. суралис			
Модел 1: ln(HbA1c)	(-3.842, p<0.001)	14.76 (1,97)	**p<0.001**	0.363	0.132
Модел 2: ln(HbA1c)	(-3.313, p=0.001)	12.18 (2,96)	**p<0.001**	0.450	0.202
AGEs	(-2.909, p=0.005)				

Фигура 39. Честота на диабетната сензорна полиневропатия в % в групите според глюкозния толеранс - нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет (ЗД) тип 2 ≤ 5 годишна давност



Изследвана е връзката между индексите на автономна функция и електрофизиологичните параметри на соматичните нерви. Резултатите за сетивните нервни влакна на н. суралис, н. медианус и н. улнарис са представени на таблица 13 и резултатите за моторните нервни влакна на н. медианус, н. улнарис, н. тибиалис и н. перонеус са представени на Таблица 14.

Таблица 13. Корелация между индексите на автономна функция - сърдечна честота в покой, симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва, изправяне от седнала позиция), и електрофизиологичните параметри на проводимост по сетивните влакна на н. суралис, н. медианус и н. улнарис

	Амплитуда на СНАП		**Скорост на провеждане**		**Дистална сетивна латенция**	
н. суралис	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**
Сърдечна честота в покой	0.03	0.757	0.05	0.629	-0.10	0.341
LFa в покой	**0.30**	**0.021**	**0.26**	**0.027**	0.08	0.482
RFa в покой	**0.31**	**0.023**	**0.21**	**0.039**	0.15	0.132
LFa проба дълбоко дишане	0.09	0.348	-0.02	0.851	0.03	0.794
RFa проба дълбоко дишане	**0.25**	**0.011**	**0.28**	**0.005**	0.17	0.099
LFa проба Валсалва	**0.21**	**0.034**	0.16	0.124	-0.06	0.543
RFa проба Валсалва	0.12	0.216	0.17	0.087	0.02	0.838
LFa след изправяне	**0.31**	**0.002**	**0.27**	**0.007**	-0.04	0.668
RFa след изправяне	**0.33**	**0.008**	**0.27**	**0.011**	0.01	0.896
н. медианус						
Сърдечна честота в покой	-0.04	0.675	-0.15	0.141	0.07	0.500
LFa в покой	-0.12	0.254	-0.13	0.213	0.03	0.752
RFa в покой	-0.01	0.892	**0.22**	**0.035**	0.06	0.563
LFa проба дълбоко дишане	-0.11	0.302	-0.12	0.228	-0.04	0.713
RFa проба дълбоко дишане	0.02	0.873	0.02	0.851	0.11	0.284
LFa проба Валсалва	-0.09	0.386	0.04	0.704	-0.14	0.167
RFa проба Валсалва	-0.08	0.434	-0.06	0.556	-0.02	0.888
LFa след изправяне	-0.10	0.368	-0.08	0.416	0.01	0.907
RFa след изправяне	-0.12	0.247	-0.19	0.062	-0.01	0.931
н. улнарис						
Сърдечна честота в покой	-0.07	0.485	-0.03	0.808	0.13	0.219
LFa в покой	-0.09	0.392	0.01	0.924	-0.08	0.419
RFa в покой	-0.02	0.837	0.02	0.847	0.06	0.535
LFa проба дълбоко дишане	-0.05	0.598	0.01	0.999	-0.02	0.866
RFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.391	-0.03	0.781	0.10	0.350
LFa проба Валсалва	-0.11	0.298	-0.11	0.273	-0.12	0.225
RFa проба Валсалва	-0.10	0.344	-0.03	0.807	-0.02	0.860
LFa след изправяне	-0.18	0.071	-0.02	0.846	-0.11	0.288
RFa след изправяне	-0.06	0.612	0.02	0.848	-0.04	0.726

СНАП - сетивен нервен акционен потенциал

Таблица 14. Корелация между индексите на автономна функция - сърдечна честота в покой, симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва, изправяне от седнала позиция), и електрофизиологичните параметри на проводимост по моторните влакна на н. медианус, н. улнарис, н. тибиалис и н. перонеус

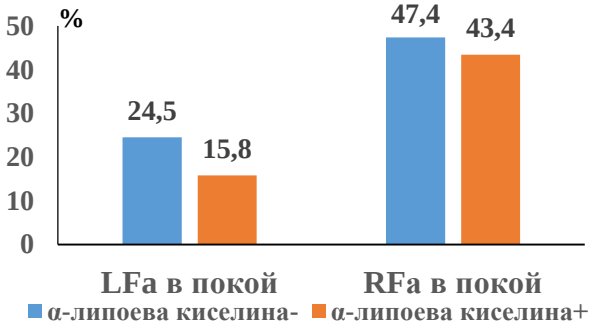
Амплитуда на СМАП					
н. медианус	**Corr Coeff (r)**	**p**	**н. тибиалис**	**Corr Coeff (r)**	**P**
Сърдечна честота в покой	0.04	0.698	Сърдечна честота в покой	0.04	0.663
LFa в покой	-0.17	0.095	LFa в покой	-0.07	0.482
RFa в покой	**0.21**	**0.037**	RFa в покой	-0.05	0.616
LFa проба дълбоко дишане	-0.03	0.789	LFa проба дълбоко дишане	0.06	0.567
RFa проба дълбоко дишане	-0.17	0.096	RFa проба дълбоко дишане	0.06	0.544
LFa проба Валсалва	**-0.21**	**0.037**	LFa проба Валсалва	-0.09	0.366
RFa проба Валсалва	-0.14	0.163	RFa проба Валсалва	-0.12	0.250
LFa след изправяне	**-0.24**	**0.016**	LFa след изправяне	-0.14	0.167
RFa след изправяне	-0.15	0.148	RFa след изправяне	0.01	0.887
н. улнарис			**н. перонеус**		
Сърдечна честота в покой	0.10	0.309	Сърдечна честота в покой	-0.09	0.386
LFa в покой	-0.14	0.184	LFa в покой	-0.17	0.096
RFa в покой	-0.09	0.405	RFa в покой	-0.14	0.178
LFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.377	LFa проба дълбоко дишане	-0.17	0.098
RFa проба дълбоко дишане	-0.07	0.512	RFa проба дълбоко дишане	-0.10	0.313
LFa проба Валсалва	-0.04	0.678	LFa проба Валсалва	-0.03	0.777
RFa проба Валсалва	-0.05	0.617	RFa проба Валсалва	-0.07	0.516
LFa след изправяне	**-0.21**	**0.040**	LFa след изправяне	-0.16	0.112
RFa след изправяне	-0.04	0.721	RFa след изправяне	-0.10	0.345
СМАП - сумарни моторни акционни потенциали					

Скорост на провеждане по н. перонеус		
	Corr Coeff (r)	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.12	0.260
LFa в покой	-0.06	0.560
RFa в покой	-0.04	0.672
LFa проба дълбоко дишане	0.03	0.784
RFa проба дълбоко дишане	0.05	0.624
LFa проба Валсалва	-0.09	0.398
RFa проба Валсалва	-0.07	0.514
LFa след изправяне	-0.06	0.536
RFa след изправяне	-0.03	0.770

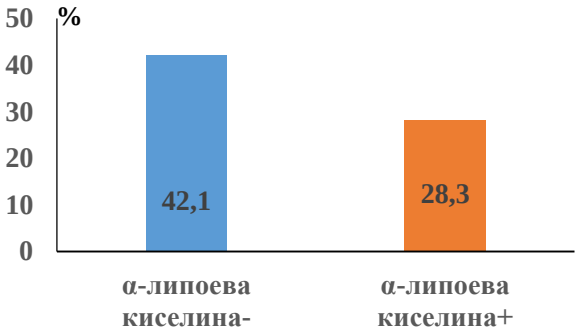
7. Приложение на α-липоева киселина

При участниците със захарен диабет тип 2 с различна давност на заболяването и диабетна периферна полиневропатия е анализиран ефекта от системното приложение на алфа-липоева киселина върху показателите на автономния тонус. На Фигура 40 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой, на Фигура 41 е представена парасимпатиковата активност в хода на теста дълбоко дишане, на Фигура 42 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста Валсалва и на Фигура 43 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста ортостатична проба в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-)..

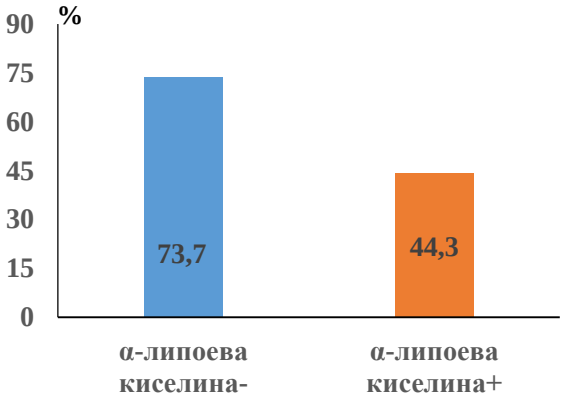
Фигура 40. Нарушена симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой в % в групите според терапията с α-липоева киселина.



Фигура 41. Нарушена парасимпатикова (RFa) активност в хода на теста дълбоко дишане в % в групите според терапията липоева киселина.



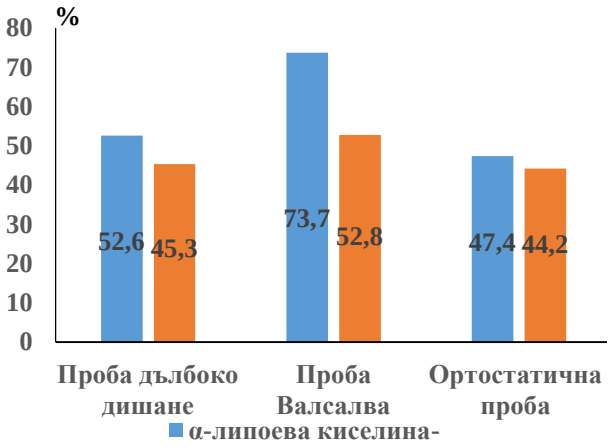
Фигура 42. Нарушена симпатикова (LFa) активност в хода на теста Валсалва в % в групите споредтерапията с α-липоева киселина.



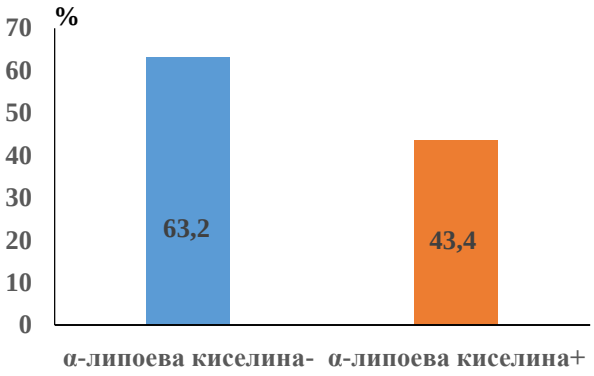
Фигура 43. Нарушена симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в хода на ортостатична проба в % в групите според терапията с α-липоева киселина.

Данните за честотата на отделните патологични автономни тестове, общия брой патолотични тестове, наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция, както и наличието на ортостатизъм в групите според приложението на α-липоева киселина са представени съответно на Фигура 44, Фигура 45, Фигура 46 и Фигура 47.

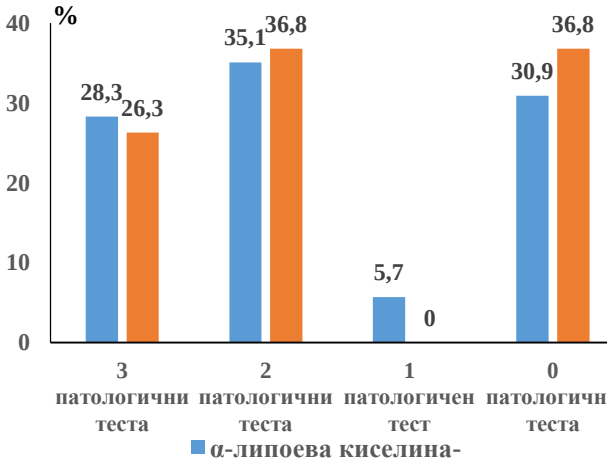
Фигура 44. Процент патологични автономни тестове в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



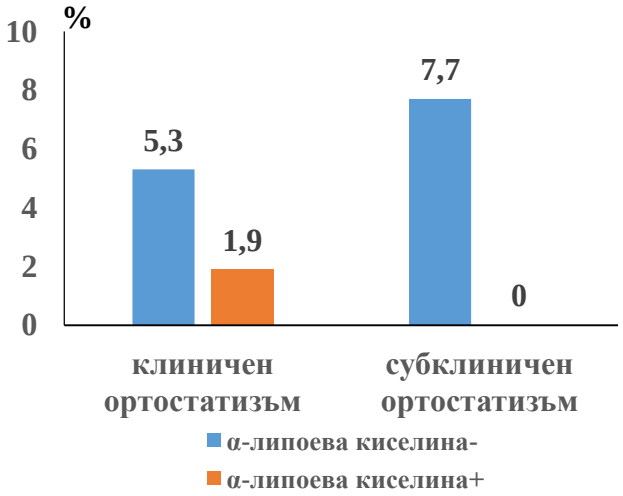
Фигура 45. Брой патологични проби в % в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



Фигура 46. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (%) в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



Фигура 47. Честота на ортостатизъм (%) в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване показват 12% честота на доказана САД при НмГТ, 13% при НГГ, 19% при изолиран НГТ (иНГТ), 22% при НГГ+НГТ и 32% при НЗД тип 2. При разделяне на участниците в две групи според наличието на някакво отклонение в кръвната захар и еугликемия, честотата на САД при нарушен глюкозен толеранс е 24% спрямо 12%, като наличието на нарушение в глюкозния метаболизъм е свързано с 2 пъти по висок шанс за наличие на САД при тези лица. Процентът на отделните патологични проби също се покачва с влошаването на глюкозния толеранс, като е по-висок и броя на патологичните проби при един участник със задълбочаване на глюкозните нарушения. Същата тенденция се наблюдава и по отношение на честотните параметри за симпатикова и парасимпатикова активност. Установи се сигнификантно потиснат симпатиков тонус в покой и след изправяне в групите с НЗД тип 2, НГГ+НГТ и иНГТ спрямо НмГТ, както и понижен парасимпатиков тонус в покой в групите с НЗД тип 2 и НГГ+НГТ в сравнение с НмГТ, в хода на теста дълбоко дишане в групите с НЗД тип 2, НГГ+НГТ и иНГТ спрямо НмГТ, в хода на теста Валсалва и след изправяне в групата с НЗД тип 2 в сравнение с НмГТ. Директното сравнение между отделните категории на предиабет в настоящото изследване не показа значима разлика в автономния тонус. Освен абсолютната сила на двата дяла на АНС, определящ за сърдечно-съдовия риск е симпато-вагалния баланс, който се оцени в хода на ортостатичната проба. Установи се автономен дисбаланс в групите с нарушения в глюкозната хомеостаза, който прогресира с намаляването на глюкозния толеранс. Получените резултати са до голяма степен в унисон с наличните литературни данни за намален автономен тонус с нарушен симпато-вагален баланс в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс, като нарушенията се задълбочават с прогресията от НмГТ към предиабет и изявен ЗД. Регистрираните по-високи проценти на доказана САД вероятно се дължи на приложената диагностична методика ANX-3.0 мониторингова система, която посредством независимата и едновременна оценка на двата дяла на АНС позволява отдиференцирането на малки отклонения, както на абсолютната сила на СНС и ПСНС, така и на нарушенията в симпато-вагалния баланс. Според класификацията на Vinik и сътр. за стадиите на САД, която също се основава на високочувствителният ANX-3.0 метод, нашите данни покриват критериите за периферна автономна невропатия с ранно парасимпакиково увреждане, което ние регистрираме при предиабетно състояние, и релативна симпатикова хиперактивност с последваща симпатикова хипоактивност. Следователно естествената прогресия на САД в контекста на нарушената глюкозна хомеостаза с първоначално засягане на парасимпатиковия дял на АНС с превалиране на симпатиковата

активност без данни за денервация, последвана от въвличане на симпатиковия дял, вероятно започва много преди изявата на ЗД.

Данните от настоящото изследване показват корелация между възрастта, показателите за абдоминално затлъстяване - висцерално мастно натрупване и обиколка на талия, показателите на гликемията – плазмена глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ, HbA1c и AGEs, и QTc интервала и параметрите за симпатикова и парасимпатикова активност в покой и в хода на клиничните тестове - дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция. При многовариантен анализ панелът от класически кардио-метаболитни маркери – възраст, QTc интервал, обиколка на талия, и плазмена глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ вероятно обяснява около 41% от вариабилитета на парасимпатиковата и 54% от вариабилитета на общата автономна активност, докато на възрастта, обиколката на талия, QTc интервала и диастолното артериално налягане вероятно се дължат 43% от промените в симпатиковата активност при нарушения в глюкозния толеранс.

При разделянето на участниците според наличието на доказана САД обиколката на талия, площта на висцералната мастна маса, общия холестерол, плазмената глюкоза на гладно и на 120 минута в хода на ОГТТ, HbA1c, AGEs и QTc интервалът са сигнификантно повишени в групата с САД. Проведеният регресионен анализ очертава като независими предиктивни променливи за наличие на САД комплексът от показатели - възраст, HbA1c, наличие на артериална хипертония и QTc интервал. Вероятността за наличие на САД е по-висока при възраст > 53 години, HbA1c > 6.0%, QTc > 423 ms и наличие на артериална хипертония, като ROC (receiver operating characteristic) кривата на модела показва по-добра предиктивна стойност на модела като цяло в сравнение с наличието на отделните компоненти, AUC (area under the curve) 0.778 (95% CI: 0.73-0.83).

Генерализираното затлъстяване, определено посредством процента на общотелесната мастна маса и ИТМ, вероятно не оказва негативен ефект върху автономния тонус, тъй като при разделяне на участниците в групи спрямо ИТМ не се установява сигнификантна разлика в автономната активност между отделните групи. Показателите на абдоминално мастно натрупване - обиколка на талия и площ на висцерална мастна маса, корелират негативно с нивото на активност на двата дяла на АНС и са сигнификантно повишени при лица с доказана САД, като обиколката на талия е независима детерминанта на симпатиковия, парасимптиковия и общия автономен тонус при отклонение в глюкозния толеранс и при наличие на МС.

Хиперинсулинемията, ендотелната дисфункция и свръхпродукцията на цитокини са вероятните съпътстващи биологични механизми в развитието на САД в ранните етапи на

нарушения в глюкозния толеранс. Тези пътища до голяма степен обясняват нашите резултати, които демонстрират силна предиктивна стойност на гликемията и висцералното затлъстяване за наличието на автономен дисбаланс при предиабет.

Наличието на артериална хипертония се явява една от предиктивните променливи за наличие на доказана САД в изследваната кохорта, при чувствителност 83% и специфичност 55%. Честотата на САД при участниците с артериална хипертония е 29% спрямо 9%, като наличието на артериална хипертония увеличава шанса за наличие на САД 3.2 пъти. Получените резултати определят диастолното артериално налягане като независима детерминанта на симпатиковата активност при глюкозна дисрегулация и наличие на МС.

Връзката на САД с висцералното затлъстяване, от една страна, и артериалната хипертония, от друга, независимо от глюкозния толеранс може да обясни синергичното действие на трите основни компонента на метаболитния синдром – затлъстяване, артериална хипертония и глюкозен интолеранс върху сърдечно-съдовата система, посредством нарушения в автономния контрол.

В проучваната кохорта се регистрира по-висока честота на САД при наличие на дислипидемия – 24% спрямо 16%, като нарушеният липиден профил носи 1.5 пъти по-голям шанс за наличие на САД. Серумното ниво на общия холестерол е сигнификантно по-високо при наличие на САД, но няма предиктивна стойност за автономния дисбаланс. Callaghan и сътр. също подчертават ролята на дислипидемията за развитието на диабетна невропатия, като подчертават влиянието на холестерола, който посредством оксидиране до оксистерол е причина за апоптоза в невроните. Не се установи корелация между отделните липидни показатели и честотните параметри за симпатикова и парасимпатикова активност в изследваните групи. Тези закономерности вероятно са резултат на инсулиновата резистентност, която е пусков механизъм за отпадане на инхибиторния ефект на инсулина върху хормон-чувствителната липаза от една страна и подлежащ механизъм за промяна в автономния тонус от друга. Директното съпоставяне на отделните компоненти на липидния профил с честотните параметри на ВСЧ не е информативно за степента на инсулинова резистентност и вероятно не дава надеждна оценка на взаимовръзката на САД с дислипидемията.

В настоящото проучване се установи 25% честота на доказана САД при оформен МС спрямо 13% в групата без МС, като наличието на МС е свързано с 2 пъти по-голям шанс за САД при тези лица. Честотата на патологичните проби дълбоко дишане и изправяне от седнала позиция е сигнификантно по-висока при наличие на МС и броя на патологичните проби при едно лице също се покачва при оформен МС. Честотните показатели на сърдечно-съдовата

автономна функция показват сигнификантно намалена симпатикова и парасимпатикова активност в покой и след изправяне и парасимпатикова сила в хода на тестовете дълбоко дишане и Валсалва при наличие на МС. Симпато-вагалния дисбаланс също се задълбочава при наличие на МС. При подразделяне на участниците в подгрупи според глюкозния толеранс и наличието на МС, оформеният МС е свързан с по-висока честота на нарушения в отделните клинични автономни тестове – дълбоко дишане, Валсалва и ортостатизъм, както и на доказаната САД при един и същ глюкозен толеранс, съответно 37% при НЗД тип 2+МС спрямо 11% при НЗД тип 2-МС, 19% при НГГ+МС спрямо 11% при НГГ-МС и 15% при НмГТ спрямо 6% при НмГТ-МС, с изключение на НГТ, където не се установи разлика в честотата спрямо наличието на МС – 22% при НГТ+МС и 23% при НГТ-МС.

Панелът от класически кардио-метаболитни маркери – възраст, QTc интервал, обиколка на талия, диастолно артериално налягане и плазмена глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ вероятно обясняват 43% от вариабилитета на симпатиковата и 47% от вариабилитета на общата автономна активност, докато на възрастта, обиколката на талия и плазмената глюкоза на 120 минута вероятно се дължат 43% от промените в парасимпатиковата активност при наличие на МС.

В настоящото изследване се установи 15% честота на САД при хомеостазен модел за индиректна оценка на инсулинова резистентност (HOMA-IR) > 2.5 спрямо 9%, като наличието на HOMA-IR > 2.5 увеличава шанса за наличие на доказана САД приблизително 1.7 пъти. Нивото на HOMA-IR, също е сигнификантно по-високо при наличие на САД, при патологични проби дълбоко дишане и изправяне от седнала позиция, както и с увеличаване на броя на абнормалните проби при един участник. Не се установиха разлики в нивата на ИРИ на гладно и на 120 минута в хода на ОГТТ, както и на хомеостазния модел за индиректна оценка на инсулиновата секреция (HOMA-β) в групите според наличието на САД. Серумните нива на ИРИ не корелират с параметрите на симпатикова и парасимпатикова активност в групите според глюкозния толеранс и наличието на МС, както и в кохортата като цяло. Следователно инсулиновата резистентност е асоциирана с САД в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс и HOMA-IR е надежден маркер за наличието на САД при тези лица. В литературата има убедителни данни в подкрепа на тезата за по-силна връзка на САД с инсулиновата резистентност, съпоставено с дискретните флуктуации в нивото на кръвната захар. Остава въпросът дали инсулиновата резистентност е причина за автономна дисфункция, а не последица на налична автономна увреда.

Въпреки, че холинергичните противовъзпалителни пътища оказват тонична инхибиция на вродените имунни реакции, в настоящото изследване не се установи корелация на hsCRP със

сърдечно-съдовия автономен тонус в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс и при наличие на МС. Следователно са необходими по-задълбочени изследвания с оглед определяне на предиктивната стойност на маркерите за нискостепенно възпаление по отношение на диагностиката, тежестта и прогнозата на САД.

Нашите резултати показват сигнификантна корелация между нивото на AGEs и потиснатия симпатиков и парасимпатиков тонус в покой и в хода на автономните тестове при различните степени на глюкозен толеранс и при наличие на МС. При едновариантен анализ тъканните нива на AGEs са сигнификантно по-високи при наличие на доказана САД, докато при многовариантен анализ не попадат в панела независими предиктори за наличие на САД. Въпреки данните, че акумулацията на AGEs в кожата корелира с тежестта на измененията в периферните и автономните нервни влакна дори в субклиничен стадий на САД и дефинирането им като предиктивни маркери за развитието на хронични усложнения на ЗД и независим сърдечно-съдов рисков фактор, вероятно дискретните флуктуации в кръвно-захарните нива под диабетния спектър не са в състояние да доведат до съществено покачване на нивата на AGEs и отлагането им в периферните нервни влакна, което да задейства този патофизиолотичен механизъм на невронално засягане. Тези данни до голяма степен потвърждават нашите наблюдения, че при състоянията на предиабет, наличие на други метаболитни нарушения, извън нарушената глюкозната утилизация, съучастват в невроналната увреда.

Нашите наблюдения потвърждават докладваната корелация между QTc интервала и общия автономен тонус при състояния на предиабет и удължеият QTc интервал може да се приеме като израз на автономно нарушение, характеризиращо лица с инсулинова резистентност и НГГ или НГТ.

В настоящото изследване при едновариантен се установи сигнификантна негативна корелация между честотните параметри за симпатикова и парасимпатикова активност в покой и в хода на клиничните тестове и албуминурията, оценена посредством ACR, само в групите с НЗД тип 2 и при наличие на МС. ACR е сигнификантно по-висок, но в референтни граници, и при наличие на доказана САД в изследваната кохорта. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на независимата връзка на ACR с наличието на вегетативна сърдечна дисрегулация при различни степени на нарушена глюкозна хомеостаза.

Резултатите от настоящото проучване показват по-висока честота на намален или липсващ електрофизиологичен отговор на н. суралис с прогресията на глюкозния интолеранс като липса на реакция на н. суралис се верифицира при – 0% от лицата с НмГТ, 11% от тези с предиабет, 29% от тези с НЗД тип 2 и 45% от тези с ЗД тип 2 с кратка давност. В настоящато

изследване се установява „чиста“ сензорна полиневропатия при различните степени на глюкозен толеранс. Честотата на доказаната сензорна полиневропатия е 0% при НмГТ, 6% при състоянията на предиабет, 29% при НЗД тип 2 и 60% при ЗД тип 2 с до 5-годишна давност.

Установи се позитивна корелация между амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал и скоростта на провеждане на н. суралис и параметрите на симпатикова и парасимпатикова активност и липсата на такава връзка между останалите изследвани соматични нервни влакна и автономния тонус. Настоящото изследване също показва нарушаване само на функцията на изцяло сетивния н. суралис и липса на ангажиране на останалите периферни нерви.

Нашите резултати показват негативна корелация между параметрите на нервна проводимост и нивата на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно. При пряката оценка на връзката на МС и невроналната проводимост не се регистрира разлика в отделните параметри за сетивните и моторните модалности на изследваните периферни нервни влакна при наличие на МС. В медицинската литература е показана мултифакторна обусловеност на диабетната периферна полиневропатия, вклюваща отделните компоненти на МС, и е дефинирано понятието “метаболитна невропатия”. Получените резултати показват корелация между функцията на н. суралис и показателите за абдоминално затлъстяване, което би могло да се приеме за модифицируем рисков фактор за периферна нервна дисфункция в ранните етапи на нарушена глюкозна хомеостаза. Не се установи връзка между функцията на периферните соматични нервни влакна и нивата на серумните липиди и артериалното налягане.

Установи се корелация между електрофизиологичните параметри на проводимост на н. суралис и ACR. Липсва асоциация между hsCRP и проводимостта на изследваните периферни нерви. Предвид безспорните доказателства за водещата роля на тъканната акумулация на AGEs в патогенезата на хроничните усложнения на ЗД, включително невроналното засягане, установената негативна корелация между AGEs и активността на н. суралис не е изненадваща. На базата на проведения регресионен анализ може да се предположи, че възрастта, HbA1c, AGEs, абдоминалното затлъстяване и ACR вероятно повлияват функцията на н. суралис, но единствено възрастта, HbA1c и AGEs имат предиктивна стойност по отношение на сензорния невронален дефицит в изследваната кохорта.

Следователно малките отклонения в кръвно-захарните нива и наличието на инсулинова резистентност при предиабет са в състояние да нарушат дисталните нервни влакна. Компонентите на МС също са независими рискови маркери за развитието на диабетна невропатия. Преференциално се засягат малките нервни влакна с нарушени сетивни модалности и ранна автономна дисфункция. Получените в настоящото проучване данни

подчертават ниската чувствителност на настоящите прагови диагностични стойности на кръвната захар за ЗД и поставят въпроса за разработване на нови скринингови програми, насочени към оценка на периферната сензорна и моторна функция с оглед ранното установяване на невронално ангажиране преди изявата на ЗД.

Данните в настоящото изследване не показват сигнификантна разлика в серумните нива на васпин между групите според глюкозния толеранс, наличието на МС и САД. Не се установи корелация между серумния васпин и нивата на ИРИ, индексите на инсулинова резистентност и инсулинова секреция в групите според глюкозния толеранс и наличието на МС. Вероятно взаимовръзката между васпин и параметрите на инсулинова чувствителност са съществено повлияни от наличието на нарушения в глюкозната хомеостаза при лица със затлъстяване. Установи се корелация между серумните нива на васпин и общотелесната мастна тъкан при НЗД тип 2 и при наличие на МС, но не и с висцералната мастна маса.

Също така се наблюдава позитивна корелация между серумните нива на васпин и тъканното натрупване на AGEs при наличие на МС, независимо от глюкозния толеранс. Васпин упражнява протективен ефект върху ендотелните клетки посредством инхибиране на транскрипционния фактор NF-kB и следователно може да се предположи, че при наличие на инсулинова резистентност васпин служи като компенсаторен механизъм срещу оксидативния стрес.

Въпреки изказаното становище за противовъзпалителните ефекти на васпин, в настоящото изследване не се наблюдава връзка между васпин и hsCRP.

Получените резултати разкриват негативна корелация между серумния васпин и плазмената глюкоза на гладно и нивата на HbA1c в групата с НЗД тип 2, като не се установява корелация между васпин и гликемичните параметри в групите с предиабет и НмГТ.

Въпреки, че не се установи разлика в нивата на васпин между групите според наличието на САД, се регистрира негативна корелация между васпин и симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой и в хода на автономните клинични тестове в групата с НмГТ, като след разделянето на лицата според наличието на МС васпин корелира с парасимпатиковия тонус независимо от МС и със симпатиковата сила само при наличие на МС. Не се установи корелация между серумните концентрации на васпин и сърдечно-съдовата автономна функция в групите с нарушена глюкозна хомеостаза, вероятно поради повлияване на тази взаимовръзка от нарушенията в глюкозния толеранс. На базата на тези резултати може да се предположи, че ако васпин изпълнява компенсаторна роля в нарушения глюкозен метаболизъм, то тя се изявява на относително ранни етапи на нарушен глюкозен толеранс, а

именно към момента на диагностициране на ЗД тип 2 и секреторният му капацитет прогресивно намалява с увеличаване давността на ЗД.

Тъй като оксидативният стрес е в основата на увредата на периферните нервни влакна при ЗД [93], то α-липоевата киселина като универсален антиоксидант е единственият патофизиологичен агент с доказана ефективност по отношение на невропатното засягане.

В настоящото изследване се отчете благоприятният дългосрочен ефект върху автономния тонус от системния прием на α-липоева киселина при лица със ЗД тип 2 с различна давност. Установи се по-ниска честота на потиснатия симпатиков и парасимпатиков тонус в покой и при ортостатичната проба, както и повишена парасимпатикова активност в хода на теста дълбоко дишане и симпатикова активност в хода на теста Валсалва при лицата провеждали лечение. Честотата на САД е 43% при прием на медикамента спрямо 63%; същите са закономерностите спрямо наличието на субклиничен и клинично изявен ортостатизъм. Следователно като единствен ефективен и безопасен патофизиологичен агент α-липоевата киселина е средство на избор при лечението, както на диабетната периферна полиневропатия, така и на САД.

ИЗВОДИ

На базата на получените в настоящото изследване резултати могат да бъдат направени следните изводи:

1. Установена е висока честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция в ранните етапи на нарушения на глюкозния толеранс - 32% при новооткрит захарен диабет тип 2, 22% при нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс, 19% при изолиран нарушен глюкозен толеранс и 13% при нарушена гликемия на гладно, в сравнение с 12% при нормален глюкозен толеранс.

2. При лица с метаболитен синдром, независимо от глюкозния толеранс, се установява по-висока честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция – 25% в сравнение с 13% при случаите без метаболитен синдром; и наличието на метаболитен синдром при различни степени на нарушения в глюкозния толеранс е свързано с по-висока честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция.

3. Честотата на отделните патологични автономни тестове, както и броят на патологичните проби при едно лице прогресивно нараства с влошаване на глюкозния толеранс и при наличие на метаболитен синдром.

4. Честотните параметри на симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой и в хода на клиничните тестове са понижени, и симпато-вагалният баланс е нарушен в групите с намален глюкозен толеранс, както и при наличие на метаболитен синдром.

5. Симпатиковият и парасимпатиковият тонус корелират негативно с възрастта, показателите за абдоминално затлъстяване (обиколка на талия и площ на висцерална мастна тъкан), диастолното артериално налягане, плазмената глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ, HbA1c, крайните продукти на гликирането и QTc интервала при нарушена глюкозна хомеостаза и наличие на метаболитен синдром; с възрастта при нормогликемия; и с отношението албумин:креатинин при новооткрит захарен диабет тип 2 и наличие на метаболитен синдром.

6. Панелът от класически кардио-метаболитни маркери – възраст, QTc интервал, обиколка на талия, диастолно артериално налягане и плазмена глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ вероятно обясняват 43% от вариабилитета на симпатиковата и 47% от вариабилитета на общата автономна активност, докато на възрастта, обиколката на талия и плазмената глюкоза на 120 минута вероятно се дължат 43% от промените в парасимпатиковата активност при наличие на метаболитен синдром.

7. Панелът от класически кардио-метаболитни маркери – възраст, QTc интервал, обиколка на талия, и плазмена глюкоза на 120 минута в хода на ОГТТ вероятно обясняват 41% от вариабилитета на парасимпатиковата и 54% от вариабилитета на общата автономна активност, докато на възрастта, обиколката на талия, QTc интервал и диастолно артериално налягане вероятно се дължат 43% от промените в симпатиковата активност при глюкозен интолеранс.

8. Гликемията на гладно, генерализираното затлъстяване и hsCRP не оказват влияние върху автономната функция в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс.

9. При инсулинова резистентност се наблюдава по-висока честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция – 15% в случаите с HOMA-IR > 2.5 mmol/l.mIU/l спрямо 9% в случаите с HOMA-IR ≤ 2.5 mmol/l.mIU/l.

10. Основни предиктори за нарушения в автономния тонус при лица с наличие на сърдечно-съдова автономна дисфункция са възрастта, HbA1c, QTc интервалът и наличието на артериална хипертония.

11. Не се установяват отклонения в серумните нива на васпин при различни степени на нарушен глюкозен толеранс, наличие на метаболитен синдром и сърдечно-съдова автономна дисфункция.

12. При нормогликемични лица серумните концентрации на васпин корелират със симпатиковата сила при наличие на метаболитен синдром и с парасимпатиковата сила при липса на метаболитен синдром, като вероятно намаленият глюкозен толеранс нарушава тази връзка.

13. Установява се висока честота на диабетна сензорна полиневропатия в ранните етапи на нарушения на глюкозния толеранс - 60% при захарен диабет тип 2 с ≤ 5 годишна давност, 29% при новооткрит захарен диабет тип 2 и 6% при предиабет (нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс).

14. Амплитудата на СНАП и скоростта на провеждане на н. суралис корелират със симпатиковия и парасимпатиковия тонус и прогресивно намаляват с влошаването на глюкозния толеранс, като основни детерминанти на амплитудата на СНАП на н. суралис са възрастта и HbA1c, а на скоростта на провеждане на н. суралис - HbA1c и крайните продукти на гликирането.

15. Не се установява засягане на сетивните нервни влакна на н. улнарис и н. медианус и на моторните нервни влакна на н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис в ранните етапи на нарушена глюкозна хомеостаза и при наличие на метаболитен синдром.

16. При системно приложение на α-липоева киселина при лица със захарен диабет тип 2 с различна давност се установяват по-високи нива на честотните показатели на симпатикова и парасимпатикова активност в покой и в хода на автономните тестове, по-ниска честота на изявена сърдечно-съдова автономна дисфункция – при 43% от пациентите на терапия и при 63% от пациентите без терапия, както и по-ниска честота на клиничен и субклиничен ортостатизъм – съответно при 2% и 0% от пациентите на терапия в сравнение с 5% и 8% от пациентите без терапия.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

- Настоящото крос-секционно проучване е първо изследване на сърдечно-съдова автономна дисфункция при лица с различна степен на нарушен глюкозен толеранс в страната.
- Установена е честотата на сърдечно-съдова автономна дисфункция в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс и при наличие на метаболитен синдром.
- Направена е цялостна оценка на промените в автономния тонус при различни степени на нарушен глюкозен толеранс и при наличие на метаболитен синдром посредством неинвазивно, едновременно и независимо измерване и анализ на времевите и честотните показатели на симпатикова и парасимпатикова функция.
- Очертан е панелът от класически кардио-метаболитни маркери, оказващи влияние върху автономната активност в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс и при наличие на метаболитен синдром.
- Анализирана е връзката на серумния васпин, в ролята му на адипокин с вероятен инсулин очувствителен и анти-инфламаторен ефект, с автономната активност в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс и при наличие на метаболитен синдром.

Приноси с потвърдителен характер

- Настоящото изследване потвърждава наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс.
- Настоящото изследване потвърждава наличието на диабетна сензорна полиневропатия в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс.
- Настоящото изследване потвърждава връзката между електрофизиологичните параметри на сетивна нервна проводимост и показателите на симпатикова и парасимпатикова активност.
- Настоящото изследване потвърждава благоприятния ефект от приложението на α-липоева киселина върху автономната функция.

Приноси с научно-приложен характер

- Получените резултати в настоящото изследване дават основание да се препоръча провеждане на скрининг за сърдечно-съдова автономна дисфункция в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс преди изявата на захарен диабет тип 2, както и при наличие на метаболитен синдром.

ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Димова Р. Диабетна автономна невропатия – съвременна диагностика и лечение. Наука Ендокринология, 2013, 2, 56-62.
2. Димова Р., Танкова Цв., Чакърова Н. и др. Връзка на сърдечно-съдовата автономна дисфункция с метаболитните компоненти и С-реактивния протеин при нормогликемия. Ендокринология, 2014, 1, 36-58.
3. Димова Р. Автономна невропатия при захарен диабет. Топмедика, 2015, 3, 18-20.
4. Димова, Румяна Б., Танкова, Цветалина Ив., Чакърова, Невена Я., Грозева, Грета Г., Даковска, Лилия Н. Оценка на сърдечно-съдовата автономна функция при предиабет и корелацията ѝ с някои метаболитни и инфламаторни маркери. Ендокринология. 2015, 4:206-221.
5. Димова, Румяна Б., Танкова, Цветалина Ив., Кирилов, Георги Г., Чакърова, Невена Я., Грозева, Грета Г., Даковска, Лилия Н. Връзка между серумния васпин и сърдечно-съдовата автономна функция при еугликемични лица с или без метаболитен синдром. Ендокринология. 2015, 4:197-205.
6. Dimova R., Tankova T., Chakarova N., Groseva G., Dakovska L. “Cardiovascular autonomic tone relation to metabolic parameters and hsCRP in normoglycemia and prediabetes”, Diabetes Res Clin Pract., 2015, 109:262-270. IF 2.853
7. Dimova R., Tankova T., Gergelcheva I., Tournev I., Konstantinova M. “A family `with permanent neonatal diabetes due to a novel mutation in INS gene”, Diabetes Res Clin Pract., 2015, 108:e28-e30. IF 2.853.
8. Dimova R. and Tankova T. “The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis.” BioMed Research International, 2015, Article ID 823481, 7 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2015/823481. IF 2.706

УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И НАУЧНИ КОНФЕРЕНЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Р. Димова, Н. Чакърова, Л. Даковска, Г. Грозева, Ц. Танкова. Автономна сърдечна дисфункция при пациенти с предиабет и новооткрит захарен диабет тип 2. X-ти Национален Конгрес по Ендокринология, 11-14 April 2013, Пловдив.
2. Н. Чакърова, Г. Грозева, Р. Димова, Л. Даковска, Т. Танкова. Оценка на крайни продукти на гликирането като метод за скрининг за предиабет. X-ти Национален Конгрес по Ендокринология, 11-14 April 2013, Пловдив.
3. Цветалина Танкова, Румяна Димова. Съвременни епидемиологични данни за предиабета у нас и по света. 8-ми Национален Симпозиум „Акад. Чудомир Начев“, 8 Ноември 2014, София.
4. Р. Димова, Ц. Танкова, Г. Кирилов, Н. Чакърова, Л. Даковска, Г. Грозева. Връзка между метаболитни и сърдично-съдови маркери и сърдечна автономна функция в ранните етапи на нарушения на глюкозния толеранс. Юбилеен Конгрес 50 години Българско дружество по ендокринология, 8-10 Октомври 2015, Пловдив.
5. М. Бояджиева, Ц. Танкова, И. Атанасова, Н. Чакърова, Р. Димова, Г. Грозева. Роля на гликирания хемоглобин A_{1c} за скрининг на гестационен захарен диабет в сравнение с предиабет и захарен диабет. Юбилеен Конгрес 50 години Българско дружество по ендокринология, 8-10 Октомври 2015, Пловдив.
6. Н. Чакърова, Ц. Танкова, Р. Димова, Л. Даковска, Г. Грозева. Скрининг за захарен диабет – опит на КЦЕГ за периода 2006-2015. Юбилеен Конгрес 50 години Българско дружество по ендокринология, 8-10 Октомври 2015, Пловдив.
7. R. Dimova, N. Chakarova, T. Tankova, G. Grozeva, L. Dakovska. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes with or without Metabolic Syndrome. 17th World Congress on Clinical Nutrition (WCCN) and 7th International Congress on Cardiovascular Diseases (ICCD), 24-26 October 2013, Sofia.
8. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. Cardiovascular autonomic function and its association with metabolic parameters in obese normoglycemic subjects. 21st European Congress on Obesity (ECO2014), 28-31 May 2014, Sofia.
9. N. Chakarova, R. Dimova, T. Tankova, G. Grozeva, L. Dakovska. Assessment of advanced glycation end products in overweight and obesity. 21st European Congress on Obesity (ECO2014), 28-31 May 2014, Sofia.
10. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. Evaluation of cardiovascular autonomic nerve function in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 27th Congress of the Federation of the International Denube Symposia on Diabetes mellitus, 28-30 June 2012, Budapest, Hungary.
11. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. Assessment of sympathetic and parasympathetic nervous system activity in patients with prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. 7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 11-14 November 2012, Madrid, Spain.
12. N. Chakarova, T. Tankova, R. Dimova, G. Grozeva, L. Dakovska. Assessment of advanced glycation end products in prediabetes. 5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, 18-20 April 2013, Vienna, Austria.
13. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, G. Grozeva, L. Dakovska. Cardiovascular autonomic tone relation to obesity stage, metabolic syndrome, adnvanced glycation end products and other metabolic parameters in prediabetes. 50th EASD Annual Meeting, 15-19 September 2014, Vienna, Austria.

14. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. Main determinants of autonomic dysfunction in subjects with normoglycemia and newly-diagnosed type 2 diabetes. 51st EASD Annual Meeting, 14-18 September 2015, Stockholm, Sweden.
15. R. Dimova, T. Tankova, G. Kirilov, N. Chakarova, G. Groseva, L. Dakovska. The role of vaspin in the early stages of glucose intolerance and in metabolic syndrome. 8th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 15-17 October 2015, Cartagena, Colombia.
16. N. Chakarova, R. Dimova, T. Tankova, G. Groseva, L. Dakovska. 8th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, Cartagena, Colombia, 15-17 October 2015. Prevalence of the metabolic syndrome in subjects with prediabetes.
17. T. Tankova, N. Chakarova, R. Dimova, L. Dakovska, I. Atanassova. A strategy for screening for type 2 diabetes among high-risk subjects. 8th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications, 15-17 October 2015, Cartagena, Colombia.
18. R. Dimova, T. Tankova, G. Kirilov, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. Correlation between vaspin levels and autonomic tone in normoglycemia, prediabetes and newly-diagnosed type 2 diabetes. World Diabetes Congress 2015, International Diabetes Federation 30 November – 4 December, Vancouver, Canada.
19. R. Dimova, T. Tankova, N. Chakarova, L. Dakovska, G. Grozeva. The presence of metabolic syndrome does not affect autonomic function in newly-diagnosed type 2 diabetes. World Diabetes Congress 2015, International Diabetes Federation 30 November – 4 December, Vancouver, Canada.

НАУЧНИ ПРОЕКТИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. „Оценка на автономната сърдечна дисфункция при различни степени на нарушен въглехидратен толеранс – предиабет (нарушена гликемия на гладно, намален люкозен толеранс) и новооткрит захарен диабет тип 2.“ Проект с договор № 2-Д/ 2012 г. към МУ-София; водещ изследовател на проекта.

2. „Значение на хомоцистеин и васпин и тяхната корелация със сърдечна автономна дисфункция при пациенти с различна степен на нарушение на глюкозния толеранс – предиабет (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс) и новооткрит захарен диабет тип 2“ Проект с договор № 8-Д/ 2014 г. към МУ-София; водещ изследовател на проекта.

БЛАГОДАРНОСТИ

Преди всичко бих искала да изкажа огромната си искрена благодарност към моя научен ръководител проф. д-р Цветалина Танкова, дмн за безрезервната подкрепа, неизчерпаемата енергия и оптимизъм, и ценните идеи и напътствия при изготвянето на настоящия дисертационен труд.

Настоящият дисертационен труд е осъществен с помощта на работещите в УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“ ЕАД. Изказвам искрената си благодарност към:

- екип на Клиника по Диабетология за подкрепата, активното участие и топлото отношение, без чиято помощ настоящият дисертационен труд нямаше да се реализира.
- всички колеги от УСБАЛЕ и ДКЦ към УСБАЛЕ, насочвали пациенти за участие в настоящото изследване.
- лабораторния блок към УСБАЛЕ с ръководители проф. д-р Георги Кирилов и доц. д-р Илиана Атанасова и техните екипи, за извършването на лабораторните анализи по темата.
- всички пациенти, участвали в настоящото изследване.

Сърдечно благодаря на проф. д-р Ивайло Търнев и доц. д-р Велина Гергелчева за осъществяване на част от функционалните изследвания във връзка с настоящото изследване.

Не на последно място изказвам огромната си признателност и благодарност на моето семейство за безрезервната подкрепа и огромното търпение.