СЪДЪРЖАНИЕ:

Използвани съкращения

АНС – автономна нервна система

ВСЧ – вариабилитет на сърдечната честота

САД – сърдечно-съдова автономна дисфункция

ЕР – ендоплазмен ретикулум

ЕХКТ – еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника

ЗД – захарен диабет

ИРИ – имунореактивен инсулин

иРНК – информационна рибонуклеинова киселина

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

СПЯ – синдром на поликистозни яйчници

СЧ – сърдечна честота

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

IDF – Международна диабетна федерация

hK7 - човешки каликреин 7

hsCRP – високочувствителен С-реактивен протеин

NO – азотен окис

RIA - радиоимунологичен анализ

ВЪВЕДЕНИЕ

Човешкото тяло е забележителен комплекс от системи, чиято функция е изцяло интегрирана за поддържане на живота. Една от основните системи е автономната нервна система (АНС), която упражнява ефектите си посредством поддържане на динамичен баланс между двата ѝ дяла: симпатикова (СНС) и парасимпатикова (ПСНС) нервна система. СНС и ПСНС функционират в синхрон и по този начин контролират и координират на практика всички клетки и системи в организма. Посредством симпато-вагалния баланс се поддържа вътрешната хомеостаза и нормална физиология на организма в покой и се адаптира към различни критични ситуации - наличие на заболяване, включително захарен диабет (ЗД), напреднала възраст, които намаляват активността на АНС [173]. Следователно измерването на симпатиковата и парасимпатиковата активност дава допълнителна информация за физиологията на отделния индивид, за процеса на заболяване и индивидуалния отговор на организма към генетичната предизпозиция, прилаганата терапия и начина на живот [296]. СНС е адренергична система, осъществяваща контакт с таргетните органи посредством норадреналин като неин първичен невротрансмитер, докато ПСНС е холинергична система с първичен невротрансмитер – ацетилхолин. Тъй като парасимпатиковият отговор е по-бърз и възниква в рамките на 1-2 сърдечни удара, докато симпатиковият изисква поне 3-5 удара, често ПСНС намалява силата си, за да потенцира повишаването на симпатиковата активност или да намали нуждата от симпатикова реакция и по този начин намалява адренергичните нужди в стресови ситуации при здрави лица [278]. Автономна дисфункция настъпва при нарушаване на този баланс и може да бъде: вродена или придобита, първична или вторична, засягаща една или повече системи в организма.

Периферната нервна увреда, засягаща както автономните, така и соматичните нервни влакна, е най-честото хронично усложнение на ЗД и в огромен брой случаи диагностицирането ѝ закъснява, поради протрахирано асимптомно протичане [55, 124]. По литературни данни честотата на диабетната невропатия обхваща над 60% от хората с диабет, което включва дисталната симетрична полиневропатия, мононевропатиите и автономната диабетна невропатия [382]. Автономната невропатия на сърдечно-съдовата система представлява сериозно усложнение на ЗД, което засяга около 1/4 от лицата със захарен диабет тип 1 и около 1/3 от пациентите със захарен диабет тип 2 [459, 493].

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 [18, 438]. 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 [18, 471]. Микросъдовите усложнения – ретинопатия, нефропатия, както и нервното засягане на по-ранните етапи на отклонения в глюкозния толеранс остават встрани от интензивните научни дискусии, фокусирани основно върху макроваскуларния риск [381]. Често диапазона от гранични стойности на кръвната захар под диабетния спектър се съчетава с оформен метаболитен синдром (МС).

Метаболитният синдром, дефиниран като съвкупност от рискови фактори за развитието на сърдечно-съдови заболявания и ЗД тип 2, които възникват по-скоро заедно отколкото поотделно - абдоминално затлъстяване, кръвна захар на гладно, артериална хипертония, и дислипидемия [184], е в основата на редица социално-значими заболявания. Известна е връзката му с висцералното затлъстяване, тъй като разпределението на мастната тъкан в тялото до голяма степен определя наличието на инсулинова резистентност, ЗД тип 2 и коронарна болест на сърцето [107]. Бялата мастна тъкан играе не просто роля на депо за мастни киселини, но се явява активен ендокринен орган, който при затлъстяване претърпява хиперпластични промени с определени функции. Тя участва в широк кръг физиологични процеси – репродукция, апоптоза, възпаление, ангиогенеза, регулация на артериалното налягане, атерогенеза, коагулация, фибринолиза, имунитет и съдова хомеостаза чрез директно или индиректно въздействие върху регулацията на пролиферативния процес. Функционалният плеоморфизъм на мастната тъкан е свързан със способността ѝ да синтезира или секретира голям брой ензими, хормони, растежни фактори, цитокини, фактори на комплемента, матриксни и мембранни протеини, наречени общо адипокини. В същото време мастната тъкан експресира рецептори за повечето от тези фактори, като по този начин адипокините осъществяват своя локален и системен ефект в отговор на метаболитни промени или други външни стимули. 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 [235, 487]. Много от тези адипокини са идентифицирани и са докладвани функциите им за енергийната и глюкозна хомеостаза [143, 144, 156]. 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 [16]. Биологичните механизми, стоящи в основата на негативното въздействие на висцералното

натрупване на мазнини все още не са напълно установени като в съображение влиза и прякото влияние на автономната активност.

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

„*Вариабилността е законът на живота...*"

(Willian Osler)

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

I. Сърдечно-съдова автономна дисфункция

1. Основни характеристики и честота

Увреждането на автономните нервни влакна при ЗД е свързано с намалена очаквана продължителност на живота [55, 118, 275, 455, 459]. Сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) е клинично най-важната и най-изучаваната форма на диабетна автономна невропатия, тъй като представлява независим рисков фактор за смъртност при пациентите със ЗД [347, 396, 485]. Голямата хетерогенност и неточност на диагностичните критерии за наличието на САД, както и подборът на изследваните популации затрудняват адекватното определяне на нейната честотата [458]. Експертната група от Торонто след обширен и задълбочен анализ на наличните литературни данни установява честота на доказаната САД при лица със ЗД тип 1 и ЗД тип 2 вариращa в диапазона 20-65% [423] и до 90% при лица кандидати за панкреасна трансплантация [233], като тенденцията към нарастване е паралелна на увеличаването на възрастта и давността на заболяването [126, 423]. Стадиите на развитие на автономни нарушения при ЗД са представени на Фигура 1.

Фигура 1. Стадии на автономна невропатия при захарен диабет на Американската диабетна асоциация [55].

Boulton AJ et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62.

Според класификацията на Boulton и съавтори диабетната автономна нервопатия се характеризира с вазомоторни нарушения, свързани с повишен риск от развитие на

диабетно стъпало и судомоторна дисфункция [55] и включва следните симптоми: тахикардия в покой, интолеранс към физически упражнения, ортостатизъм, гастропареза, констипация/диария, еректилно дисфункция, судомоторна дисфункция, нарушена невро-васкуларна функция, лабилен ход на захарния диабет и неразпознаване и наличие на тежки хипогликемии [401, 455, 459].

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 [455, 459]. 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 [411], безболковата исхемия, прогресията до кардиомиопатия [505] 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 [105, 262, 293, 354, 453, 454]. САД корелира и с дегенерацията на ретината и прогресията на бъбречното засягане [455, 459]. Следователно наличието на САД значимо намалява очакваната продължителност на живота, увеличава броя на приеманите медикаменти и хоспитализациите [280].

Автономният баланс в покой определя продължителността на живота и смъртността [459], докато динамичният баланс в отговор на стрес повлиява заболеваемостта и качеството на живот [455]. В последните препоръки на Американската диабетна асоциация от 2016 година се потвърждава повишеният сърдечно-съдов риск при пациентите със ЗД и автономна невропатия, като се подчертава наличието му още в ранните етапи на развитие на глюкозен интолеранс и следователно като част от диагностичния алгоритъм при ЗД е включено провеждането на клиничните автономни тестове на Ewing [131, 133-135], приети за златен стандарт [423], към момента на диагностицирането на ЗД тип 2 и 5 години след диагностицирането на ЗД тип 1 [55, 396] с последващо проследяване на автономната функция поне веднъж годишно. В препоръките е заложено отчитането на времевите показатели на вариабилитета на сърдечната честота (ВСЧ), отразяващи предимно парасимпатиковата активност: sdNN – стандартното отклонение на интервалите между 2 нормални сърдечни удара, rangeHR (max-min HR) – диапазона на сърдечната честота (СЧ) и отношението максимална/минимална СЧ за общата автономна активност; rmsSD – корен квадратен от

стандартното отклонение и pNN50 - % интервали между 2 нормални сърдечни удара над 50 ms за парасимпатиковия тонус [286, 287].

Смята се, че първичното засягане на парасимпатиковия дял при хронично заболяване се дължи на по-голямата дължина на нервните влакна в сравнение със симпатикуса, което от една страна го прави по-чувствителен към вредните нокси като хипоксия при сърдечно-съдово заболяване, уремия при бъбречно засягане и кетоацидоза при ЗД, а от друга страна е необходимо по-дълго време за възстановяване в сравнение с късите симпатикови влакна [278]. На тази основа намаленият парасимпатиков отговор в хода на теста с дълбоко дишане се приема за първи белег, като най-чувствителен диагностичен индекс, за наличие на автономна дисфункция [280, 284]. Субклинични форми на автономна дисфункция могат да възникнат още преди изявата или в рамките на 1 година от диагностицирането на ЗД тип 2 и в рамките на 2 години при ЗД тип 1 [342], като има данни за около 8% честота на автономната невропатия дори и при новооткрит захарен диабет (НЗД) тип 1 [491], както и при деца с НЗД тип 1 [445]. При пациенти с начална диабетна невропатия са установени сетивни симптоми при над 60%, еректилна дисфункция при почти 40%, други признаци на автономно нервно засягане при 33% и моторно нервно засягане е регистрирано при 12% от изследваните лица, което предполага сравнително ранно засягане на малките немиелинизирани вегетативни влакна [429].

2. Диагностични методи и класификация

Клиничното независимо и едновременно измерване на симпатиковата и парасимпатиковата функция е трудна задача. Стандартните сърдечно-съдови автономни рефлексни тестове (дълбоко дишане, Валсалва и ортостатична проба), оценяващи парасимпатиковата функция, са неинвазивни, лесни за изпълнение, надеждни, възпроизводими и с добра прогностична стойност [396].

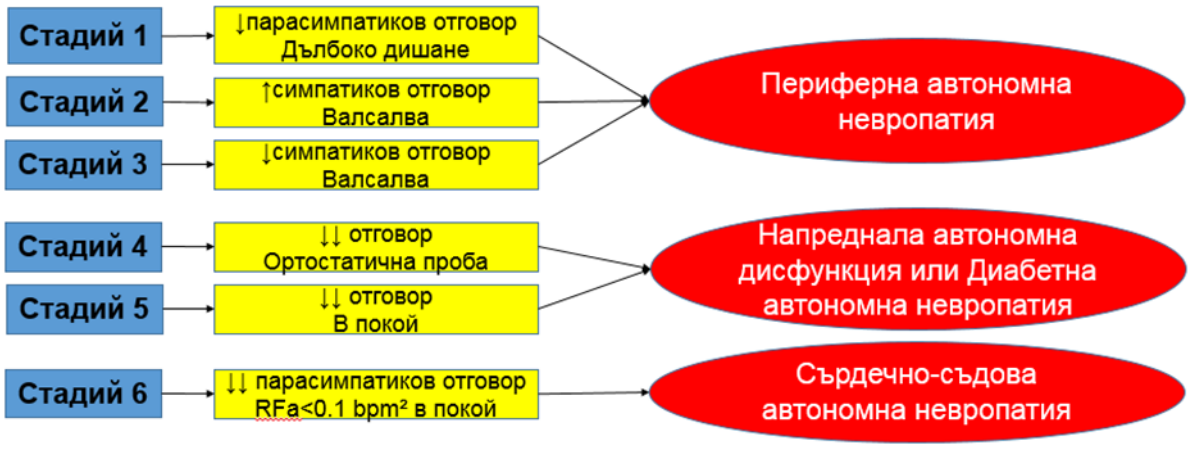
Определянето на ВСЧ се явява първата възможност за оценка на двата дяла на АНС, предложено през далечната 1915 година от [125]. Първите съобщения за използването на ВСЧ в рутинната клинична практика са едва от 60-те години на миналия век при оценка на феталния дисстрес синдром, който се предшества от намален вариабилитет на R-R интервалите преди промяна в средната сърдечна честота [198]. Стандартите за измерване на ВСЧ са дефинирани в Circulation и European Heart Journal през 1996 [286, 287]. Анализът на ВСЧ представлява неинвазивен метод за оценка на сърдечната автономна функция при различни състояние като диабетна невропатия [288], затлъстяване [162], инфаркт на миокарда [243], внезапна сърдечна смърт [140], и застойна сърдечна недостатъчност [160].

Намаленият ВСЧ е предиктивен фактор за повишена смъртност, както при лицата със сърдечно-съдови заболявания [447], така и в общата популация [102]. При пациентите със ЗД намаленият ВСЧ е критерий за наличие на САД и представлява сериозно усложнение, свързано с приблизително двукратно увеличаване на общата смъртност в тази популация [293], внезапната сърдечно-съдова смъртност [403], както и безболковата миокардна исхемия [473]. Ето защо намаленият ВСЧ показва значително повишение на сърдечно-съдовия риск и се приема за сериозен предиктор за смъртност [45, 243, 285]. Оказва се, че оценката на ВСЧ дава общо и неточно измерване на симпатиковата и парасимпатиковата активност поотделно, тъй като ВСЧ представя информация дали функцията на АНС като интегрално цяло е съхранена [286, 287].

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 [14], като дори става възможно ранното установяване на функционални невронални нарушения преди развитието на органично засягане и денервация [451].

За разлика от общоприетата класификация на Spallone и сътр., изработена върху времевите показатели на ВСЧ [396], на Фигура 2 е представена класификацията на автономната дисфункция според честотните показатели за симпатикова и парасимпатикова активност, базирани на спектрален анализ на ВСЧ и респираторната активност [87].

Фигура 2. Класификация на автономната дисфункция [87].



Colombo et al. Clinical autonomic dysfunction: measurement, indications, therapies and outcomes, 2014.

3. Сърдечно-съдова автономна дисфункция като рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания

Посредством нарушена регулация на секрецията на вазоактивни невропептиди и активация на сигнални пътища САД оказва негативен ефект върху сърдечната хомеостаза и води до развитие на сърдечна недостатъчност [119]. Няколко големи проучвания: UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) [436], ADVANCED (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation trial) [11], VADT (The Veterans Affairs Diabetes Trial) [111] и ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study) [10] показват повишен риск за заболеваемост и смъртност свързана с наличието на САД при пациентите със ЗД. Проучването DIAD (The Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics study) показва тясна корелация между наличието на асимптомна САД и сърдечно-съдовата смъртност и риск от миокарден инфаркт при пациентите със ЗД [485]. 15 проучвания, обхващащи 2 900 пациента с или без САД показва 23% по-висок риск за смъртност при лицата със ЗД и САД [459], като тези данни са подкрепени от резултатите на Ewing, които демонстрират 53% риск за 5-годишна смъртност при лицата с доказана САД в сравнение със само 15% при тези без САД [132]. Мета-анализ показва, че общата смъртност след 5.8 години при лица със ЗД и данни за симптоматична вегетативна дисфункция е 29% [489]. При лица със ЗД тип 1 и САД смъртността след 2.5 години е 17%, след 5 години е 33% и след 7 години е 40% [320]. 50% от смъртността при лицата със САД се дължи на бъбречна недостатъчност и 29% е в следствие на внезапна сърдечна смърт [133]. Мета-анализ на 15 проучвания подчертава силната връзка на САД със смъртността като наличието на 2 или повече абнормални автономни теста увеличават риска за смъртност с 3.45 пъти в сравнение с наличието само на 1 патологичен тест, където рискът е 1.2 [293], като с най-добра предиктивна стойност е определен ВСЧ в хода на тестовете Валсалва и изправяне от седнала позиция [298]. Високите стойности на симпато-вагалния баланс също са свързани с повишен риск за смъртност [17, 61, 88]. Curtis и O'Keefe показват, че асоциацията на САД с повишената смъртност се запазва независимо от изследваната популация, приложени клинични тестове и дефиниции за автономна дисфункция [92], като тази връзка е налице и при проспективно проследяване [40, 46, 169]. Дори при прилагане на мултивариантен анализ автономната невропатия остава независим рисков фактор за смъртност [36, 293, 504], като след уеднаквяване по възраст, пол, тютюнопушене, наличие на ЗД и други рискови фактори, оценката на автономната функция предоставя по-голяма прогностична информация за смъртността в сравнение с традиционните рискови фактори [105]. Според резултатите от проучването Hoorn САД

представлява независим рисков фактор за повишена обща и сърдечно-съдова смъртност в общата популация и особено за лицата със ЗД, артериална хипертония и сърдечно-съдови заболявания [166]. При 2 501 мъже и жени Tsuji и сътр. установяват повишен риск за внезапна сърдечна смърт при лица без клинични данни за сърдечно-съдово заболяване и с намалена автономна активност, което се дължи на предразположението към камерни фибрилации при повишен симпатиков или намален парасимпатиков тонус. Липсата на хронично сърдечно заболяване при тези лица предполага, че намалената автономна активност вероятно отразява субклиничен стадий на сърдечно-съдово засягане [435]. В подкрепа на тези данни е дългосрочната предиктивна стойност на потиснатата барорефлексната чувствителност изходно при Японци със ЗД тип 2 без структурни сърдечни лезии изходно [327]. Също така наличието на САД при ЗД тип 2 е свързано с наличие на левокамерна хипертрофия и аортна ригидност, маркери за пре-клинично сърдечно-съдово заболяване [68]. Нарушеният профил на СЧ по време на физически упражнения, нарушеното ѝ възстановяване след натоварване, както и СЧ над 75 удара в минута в покой са предиктори за внезапна сърдечна смърт [216]. Особено важен за риска от смъртност е феноменът на възстановяване на СЧ непосредствено след физическо усилие вследствие на парасимпатикова активация [86]. Диагностицирането на САД е важно, тъй като насочва наблюдаващият лекар да промени препоръките за физическа активност, да проследява пациента за наличие на сърдечна исхемия, да преразгледа прилаганите медикаменти и агресивно да третира сърдечно-съдовите рискови фактори, които могат да са свързани с развитието и да доведат до прогресия на САД [292]. Barthel и сътр. показват, че при проследяване на лица със ЗД абнормалната автономна рефлексна функция и тонична активност съществено влошава прогнозата след преживян миокарден инфаркт [38]. Сърдечните симпатикови аферентни нервни влакна представляват основния път за предаването на сърдечната болка [13]. Мета-анализ показва двукратно по-висок риск за безболкова миокардна исхемия при наличие на САД [454]. Wackers и сътр. докладват безболкава миокардна исхемия при повече от 3 от 5 пациента със ЗД тип 2, като наличието на САД е силен предиктор [464]. Наличието на САД се свързва с по-лоша сърдечно-съдова прогноза и при асимптомни пациенти рискът свързан със САД е независим от наличието на безболкова миокардна исхемия и е най-висок при комбинацията от САД и „тиха“ миокардна исхемия. [440].

Има данни, че патологичната сърдечна автономна активност, особено намалената парасимпатикова функция, стои и в основата на развитието на коронарна болест на сърцето на популационно ниво, независимо от сърдечния статус преди диагностицирането

на автономната дисрегулация, и следователно установяването и лечението на САД служи не само като вторична, но и като първична профилактика за сърдечно-съдови заболявания [267].

4. Сърдечно-съдова автономна дисфункция при различни степени на глюкозен толеранс

Въз основа на информацията от административна база данни на една италианска провинция е определен рискът за сърдечно-съдови събития и смъртност при лица с НЗД тип 2, проследени средно в продължение на 33 месеца. На популационно ниво вероятността за хоспитализация по повод коронарна болест на сърцето (hazard ratio (HR) 1.4), мозъчно-съдова болест (HR 1.3), сърдечна недостатъчност (HR 1.4) и смъртност (HR 1.4) е по-висока при лица с НЗД тип 2 в сравнение с тези с нормален глюкозен толеранс (НмГТ). Следователно повишена сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност е налице още към момента на диагностициране на ЗД тип 2 и се увеличава с давността на заболяването [311]. Данните за връзка на САД със субклинични форми на коронарна болест на сърцето потвърждават необходимостта от навременна оценка на автономния тонус с оглед откриване на високо-рискови индивиди [456, 457]. Доказано е, че повишеният парасимпатиков тонус в покой и поддържането на ниско нормален симпато-вагален баланс намалява риска за смъртност, но същевременно прекомерната парасимпатикова активация е свързана с развитие на депресивен синдром с последващо агравиране на този риск [270, 437]. В рутинната клинична практика автономната диабетна невропатия често се пропуска, като насочено изследване се прави на относително късни етапи от развитието ú при наличие на вече клинично изявени симптоми, като се пропускат субклиничните форми на заболяването, които вероятно предшестват с години клиничната диагноза. Първото съобщение за автономна дисфункция при НЗД прави Fraser и сътр. през 1977 година [153]. По-късно Jyotsna и сътр. установяват парасимпатикусова дисфункция при малко над 40% от изследваните с НЗД тип 2 и симпатикусови нарушения при 50% [218]. Има данни за намален парасимпатиков тонус с нарушен симпато-вагален баланс и релативна симпатикова хиперактивност дори в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс, като нарушенията се задълбочават с прогресията от НмГТ към предиабет и изявен ЗД [478]. Според Karamitsos и сътр. прогресията на диабетната автономна невропатия е най-сигнификантна през първите 2 години от нейното диагностициране, което още повече подчертава важността на ранното диагностично уточняване на това състояние [223].

САД при нарушен глюкозен толеранс е фенотипно сходна с началната автономна невропатия при ЗД [381]. Vanninen и сътр. установяват подобрение на параметрите на пробата дълбоко дишане при поддържане на добър гликемичен контрол след 15 месеца при НЗД тип 2 и заключават, че САД в ранните етапи на ЗД е поне частично функционална [443]. Vinik и сътр. определят дисфункцията на АНС като първи етап на засягане при нарушена глюкозна регулация, последвана от структурно засягане на нервните влакна с развитието на автономна невропатия. Директната хистологична оценка на материал от кожни биопсии показва, че при пациенти с нарушен глюкозен толеранс и ЗД с малка давност се наблюдават сходни морфологични промени и загуба на вегетативни нервни влакна [389]. Разграничаването на невропатията на функционална и органична съществено улеснява поставянето на диагноза и възможността за ранна терапия, преди настъпването на промени в инервираните органи. Естественият ход на прогресия на автономната сърдечна дисфункция в контекста на нарушена глюкозна хомеостаза следва първоначално засягане на парасимпатиковия дял на вегетативната нервна система, последвано от преходно релативно покачване на симпатиковата активност без наличие на денервационен процес, като в по-късните етапи се засяга и симпатикуса с денервация на апекса на сърцето с постепенно ангажиране и на базата [459]. Крайният резултат е общо намален автономен тонус за сметка на двата дяла: симпатикус и парасимпатикус. Този алгоритъм е потвърден и при експериментални условия. Hashimoto и сътр. установяват прогресия на САД, оценена посредством спектрален анализ на ВСЧ, от предиабет към ЗД при WBK/Kob (Wistar Bonn/Kobori) плъхове със спонтанен ЗД, като първоначално се регистрира хиперактивност на симпатиковата нервна система, с последващо засягане на парасимпатиковата активност [186]. Тъй като симпатиковия дял модулира артериалното налягане посредством барорецепторния рефлекс, преходният период на симпатиков ексцес вероятно е свързан с up-регулация на барорецепторния рефлекс, което от своя страна води до повишаване на артериалното налягане при стрес. Впоследствие потискането на симпатиковата активност е свързано със загуба на регулаторната функция на симпатикуса и невъзможността за down-регулация на барорецепторния рефлекс, в резултат на което артериалното налягане остава повишено и в покой [450, 451].

При пациенти със ЗД е установено, че автономното нервно засягане, в частност наличието на еректилна дисфункция и нарушен вагусов сърдечен контрол, които показват парасимпатиково ангажиране, са сравнително ранни прояви на невропатна увреда [113]. Наличие на субклинични форми на САД с предилекционно парасимпатиково ангажиране се установяват още при НЗД тип 2 [232, 261] и състоянията на предиабет [105, 126] - НГТ

[331, 478], както и НГГ [377]. Има данни и за еднаква честота на САД при предиабет и ЗД тип 2. Дори лица с НмГТ и първостепенни родственици със ЗД тип 2 са с повишена честота на автономната невропатия [150]. При 12-15-годишно проследяване на лица с предиабет и ЗД тип 2 се установява влошаване на сърдечно-съдовата автономна функция и при двете групи спрямо НмГТ [126]. Предвид високата предиктивна стойност на субклиничните форми на САД за сърдечно-съдов риск и внезапна смърт, ранните етапи на нарушения в глюкозната хомеостаза се явяват таргетно място за ранна интервенция [290]. Още повече интензифицираното многофакторно лечение на ЗД не повлиява честотата на САД [76] и следователно е необходимо ранното ú диагностициране.

От друга страна при някои проучвания състоянията на предиабет не са свързани с вегетативна дистония. Липсата на връзка между наличието на предиабет и повишено артериално налягане с наличие на автономна дисрегулация е демонстрирано при младежи с наднормено тегло и затлъстяване [260] и при асимптомни възрастни лица [24], като Isak и сътр. не установяват разлика в сърдечно-съдовата автономна функция между лицата с нарушен глюкозен толеранс и тези с НмГТ [207].

Вероятно гликемията не е единственият 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. Проучването Steno-2 демонстрира позитивен ефект от включването на комплексна терапия с антидиабетни, антихипертензивни, антилипемични средства, аспирин и антиоксиданти на пациенти със ЗД тип 2, което води до намаляване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания с 53% и редукция на САД с 63% [158]. 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. [159] Като пример в резултатите, получени от Laitinen и сътр., се подчертава корелацията между САД и степента на висцерално затлъстяване при пациенти с НГТ [253].

5. Сърдечно-съдова автономна дисфункция и инсулинова резистентност

Доказан рисков фактор за САД при ЗД тип 1 е лошият гликемичен контрол, докато при ЗД тип 2 като рискови фактори се очертават: гликемичния контрол, наличието на

периферна невропатия, ретинопатия и нефропатия, наличието на артериална хипертония, дислипидемия, затлъстяване и тютюнопушене [396, 439, 475]. Подобряването на гликемичния контрол ефективно предпазва пациентите със ЗД тип 1 от развитие на диабетна периферна полиневропатия и САД [23, 291] и умерено забавя тяхната прогресия при ЗД тип 2 [208], като не е в състояние да възстанови вече настъпила невронална загуба. Ziegler е сътр. изследват изходно и проследяват 12 месеца лица с НЗД тип 1, като при лицата с добър гликемичен контрол не се установява прогресия на невропатията, но не се възстановяват аномалиите установени при диагностицирането на заболяването [492]. Успешната панкреасна трансплантация с последващо поддържане на добър гликемичен контрол е в състояние да забави прогресията на автономната дисфункция, но не я възстановява [324]. Следователно денервационния процес е необратим и при ЗД тип 1 и при ЗД тип 2, но вероятно в патогенезата на невроналното засягане участват различни подлежащи механизми.

Резултатите от нарастващ брой проучвания при различни етнически групи показват, че САД започва в ранните етапи на нарушена глюкозна хомеостаза [381] и предполагат нейната мултифакторна обусловеност и връзката ѝ не само с гликемията, но и с други сърдечно-съдови рискови фактори, като нискостепенно възпаление, и компоненти на МС, които често са в комбинация с предиабет и наличие на инсулинова резистентност [159]. Намаленият ВСЧ се смята за потенциален механизъм за внезапна сърдечна смърт при лица със затлъстяване. Ето защо през последните години се наблюдава повишен научен интерес за оценка на сърдечно-съдовата автономна функция при наличие на различни метаболитни отклонения и инсулинова резистентност.

Убедителни са данните за връзка на САД с хиперинсулинемията, инсулиновата резистентност и повишената кръвна захар [266]. Watkins и сътр. при изследвания върху здрави доброволци съобщават за наличие на значима корелация между нивата на кръвната захар в диапазона на нормогликемията и имунореактивния инсулин (ИРИ) на гладно и наличието на намалена барорецепторна чувствителност, като ИРИ показва по-силна асоциация с промените в барорецепторната функция и връзката остава сигнификантна и след уеднаквяване по други променливи, докато асоциацията между кръвната захар на гладно и снижената барорецепторна чувствителност губи значимост [470]. В други проучвания при пациенти с НЗД тип 2 също е установена по-силна предиктивна стойност по отношение на парасимпатикусова дисфункция на ИРИ на гладно в сравнение с кръвната захар [431]. При пациенти с вече изявен ЗД тип 2 и автономна невропатия, засягаща парасимпатикусовият дял на вегетативната нервна система, е установена връзка

между автономната дисфункция и показатели, характеризиращи състоянието на инсулинова резистентност - сигнификантно по-високи нива на триглицериди и С-пептид в сравнение с пациенти със ЗД без автономна дисфункция [175]. Borgognoni и сътр. установяват автономна дисфункция при лица със ЗД тип 2 с малка давност, която се характеризира със симпатикова хиперактивност и е повлияна преимуществено от инсулиновата резистентност, отколкото от минималните колебания в кръвно-захарните нива [53]. В проучването на Perciaccante и сътр. е установено, че симпатико-вагалния дисбаланс в нощните часове с предоминиране на симпатикуса директно корелира с инсулиновата резистентност, изчислена на базата на индиректен хомеостатичен модел за оценка на инсулиновата резистентност (HOMA-IR), при пациенти с НмГТ, НГТ и ЗД, като САД се влошава с влошаването на глюкозния толеранс [338]. Установена е и негативна корелация между ВСЧ и HOMA-IR при здрави възрастни лица [399]. При НмГТ продължителната умерена хиперинсулинемия води до нарушен циркаден ритъм на сърдечно-съдовата автономна активност. Следователно ранните промени в нервните влакна, инервиращи сърцето, вероятно са потенциален механизъм, медииращ патофизиологичната връзка между НГТ и сърдечно-съдовите заболявания [341]. Предполага се, че подлежащият патофизиологичен механизъм е свързан с понижен вагусов контрол върху сърдечната функция посредством повишаване на симпатиковата активност и пресинаптично инхибиране на ацетилхолиновото освобождаване под въздействието на хиперинсулинемията при НмГТ [442]. В невроните инсулиновата резистентност възниква с инхибиране на PI3K/Akt (phosphatidylinositol 3' –kinase/Akt) сигналния път, подобно на ефектите в мускулите и мастната тъкан, което води до нарушаване на невротрофните ефекти на инсулина и митохондриална дисфункция с генериране на оксидативен стрес и прави централните и периферните неврони по-податливи на влиянието на различни метаболитни нокси, като хипергликемията, и допринася за развитието на невропатия при ЗД и болестта на Алцхаймер [236, 237]. Следователно наличието на инсулинова резистентност, независимо от причината, нарушава способността на инсулина да активира сърдечно-съдовата автономна функция [332].

Данните за връзка между хиперинсулинемията и наличието на вегетативна дисфункция още веднъж поставят въпроса за сърдечно-съдова автономна, в частност парасимпатикусова, дисфункция в най-ранните етапи на патогенезата на глюкозните нарушения – при НмГТ и развита инсулинова резистентност, както и при състоянията на предиабет. Едновременно с това в медицинската литература се поставя въпроса дали

инсулиновата резистентност е причина за автономна дисфункция, а не последица на вече налична автономна увреда [72]. На базата на някои литературни данни за връзката на ВСЧ с HOMA-IR при НмГТ [399]; за повишена честота на нарушен автономен баланс със симпатикова хиперактивност при лица с първостепенен родственик със ЗД тип 2 [150], които са високо рискови за развитие на ЗД тип 2 спрямо лица необременени за ЗД [203]; както и факта, че повечето органи отговорни за глюкозната хомеостаза – черен дроб, панкреас, надбъбречни жлези и скелетни мускули са с автономна инервация и парасимпатиковата активност е отговорна за освобождаването на инсулин от панкреаса и инсулиновата чувствителност на редица органи, е изказано предположение, че намалената парасимпатикова сила би могла да играе роля за развитието на инсулинова резистентност и ЗД тип 2 [322]. Carnethon и сътр. установяват при здрави лица, че автономната дисфункция вероятно е механизъм, асоцииран с ранните нарушения в глюкозния метаболизъм и развитието на ЗД тип 2 [70]. САД е установена при лица с наличие на едно или повече метаболитни отклонения без наличие на сърдечно-съдови заболявания, докато инсулиновата резистентност е налице при наличие на 2 или повече отклонения и следователно авторите заключават, че вероятно САД предхожда инсулиновата резистентност при инициацията на МС [72].

В противовес на горепосоченото в проспективното проучване Hoorn във високо рискова популация не се установяват доказателства за връзка между наличието на САД и честотата на ЗД тип 2. Следователно изследователите предполагат, че описваната в крос-секционни проучвания връзка вероятно рефлектира обратна причинност [196]. Въпросът за причинно-следствената връзка между автономната дисфункция и инсулиновата резистентност остава актуален като този за „Кокошката или яйцето?“ Toyry и сътр. при 10-годишно проследяване на лица с НЗД тип 2 установяват, че повишените нива на инсулин имат предиктивна роля за развитието на парасимпатикова дисфункция независимо от наличието на затлъстяване и гликемията при ЗД тип 2, като към момента на диагностицирането на ЗД не се установява сигнификантна разлика в симпатиковия и парасимпатиковия тонус в сравнение с контролната група [431]. От друга страна Schroeder и сътр. изследват лица със ЗД и с предиабетни метаболитни отклонения и установяват сърдечно-съдови автономни нарушения в ранните етапи на нарушен глюкозен метаболизъм. Крос-секционно установяват връзка между намаления ВСЧ и хиперинсулинемията при лица с и без ЗД, както и слаба негативна корелация с плазмената глюкоза на гладно. При проспективно проследяване нито НГГ, нито хиперинсулинемията при лица без ЗД са свързани с по-бързо намаляване на ВСЧ. Ранното установяване на

субклиничните форми на САД при ЗД е от съществено значение за стратифициране на риска и превенция на сериозни нежелани събития [371].

Инсулиновата резистентност се приема за ключовият механизъм отговорен за развитието на МС и докато причината за инсулиновата резистентност остава не напълно изяснена, като един от вероятните подлежащи механизми се приема автономната дисфункция [289]. Инсулинът и симпатиковата активност реципрочно се потенциират взаимно [128], но кое съществува първично и води до порочния кръг на метаболитните отклонения остава дискусионен въпрос.

6. Сърдечно-съдова автономна дисфункция и метаболитен синдром

Въпреки че много проучвания демонстрират връзка на МС с невропатията, повечето са крос-секционни, включват лица със ЗД и приемат различни определения за невропатия. Не е ясен и процента невропатия, която се дължи на МС. Тъй като МС е широко разпространен се предполага, че влиянието му за развитието и прогресията на невропатията е голямо, но остава да бъде уточнено. Влиянието на различните метаболитни компоненти също не е напълно изяснено [63]. Като пример De Block и сътр. установяват връзка на затлъстяването с невропатията [99], докаго други проучвания не потвърждават тази връзка [441, 424]. Не е изяснена и взаимовръзката на различните метаболитни компоненти и невропатията, дали е необходима специфична комбинация от метаболитни параметри за развитие на невропатия и дали ефектите на индивидуалните компоненти са адитивни или синергични. Tesfaye и сътр. докладват независима връзка между автономната и периферната невропатия и различни кардио-метаболитни параметри - високи серумни нива на триглицеридите, индексът на телесна маса (ИТМ), тютюнопушенето и артериалната хипертония; като преди проследяване наличието на сърдечно-съдово заболяване изходно увеличава риска за развитие на САД двукратно [424]. Едновременното наличие на множество метаболитни нарушения, като артериална хипертония, ЗД тип 2 и дислипидемия, също е свързано с потискане на сърдечно-съдовата автономна функция [268].

През последните години се наблюдава пандемично увеличаване на честотата на затлъстяването и оформения МС като цяло сред населението, свързана със съвременния начин на живот, включително при децата и подрастващите [477]. Множество проучвания показват, че затлъстяването, особено висцералното, е свързано с по-висока честота на артериална хипертония, коронарна артериална болест, наличие на ЗД тип 2, както и увеличен риск за смъртност [106, 345]. Точният патогенетичен механизъм за повишената

сърдечно-съдова смъртност при лица със затлъстяване не е напълно изяснен, но като потенциален механизъм, свързан с внезапната сърдечна смърт, се явява намаления ВСЧ. Ето защо в последните години има засилен научен интерес към оценката на САД при наличие на затлъстяване.

Асоциация на САД със затлъстяването е установена при изследвания на животински модели, където се наблюдава значимо намалена симпатикусова активност [56]. При изследвания на хора резултатите не са така категорични, като се наблюдава нарушен ВСЧ за сметка на понижена парасимпатикусова [488] или симпатикусова [340] функция, или на двете едновременно [411], като също така е наблюдавана и парадоксално повишена активност на симпатиковия дял [488]. Затлъстяването вероятно е въвлечено в нарушаването на автономната функция и следователно контролът на телесното тегло може да допринесе за намаляване на невропатните усложнения [439].

Други проучвания са насочени към изследване на връзката на специфичното разпределение на мастната маса в организма с оглед оценка на предиктивната стойност на общотелесното и висцералното затлъстяване за наличие на нарушения във ВСЧ. Резултатите от тези проучвания до голяма степен са разнопосочни. Проучване на Farah и сътр. показва по-голяма значимост на централното затлъстяване като предиктор на нарушения в автономния контрол при нормотензивни подрастващи със затлъстяване [139], подкрепено от резултатите на Laederach-Hofmann и сътр. при изследване на кохорта с възрасти мъже и жени [251] и Assoumou и сътр., които установяват корелация между САД и обиколката на талията [29]. Обемът на висцералната мастна тъкан корелира и с повишеното съотношение симпатикова/парасимпатикова активност като израз на нарушения симпато-вагален баланс с доминация на симпатиковия тонус [273]. Противно на горните резултати проучването на Poliakova и сътр. при мъже с МС посочва процентът на общотелесна мастна маса като най-силен корелационен показател свързан с ВСЧ [346]. Има проучвания, при които ИТМ е очертан като важен маркер, корелиращ с намаления ВСЧ [251, 344], включително при Паркинсонова болест [309], но редица други изследвания не показват асоциация на параметрите на ВСЧ с ИТМ [77, 239, 306, 346, 473], в това число и при проучването на Freeman и сътр. генерализираното затлъстяване не се асоциира с автономна дисфункция при възрастни мъже [155]. Установени са потиснати параметри на спектралния анализ на симпатиковата активност в покой и след изправяне при лица със затлъстяване и контрастно повишени нива на норепинефрин при висок ИТМ, като автономната функция не корелира с ИТМ. Лицата със затлъстяване вероятно имат повишена пресинаптична симпато-адренална функция и потиснат сърдечно-съдов отговор

при таргетните органи [343]. Като цяло остава неизяснен въпросът дали по-прецизните маркери за мастна маса са по-точни предиктори за намален ВСЧ, отколкото стандартните антропометрични показатели, както и дали общотелесното съпоставено с абдоминалното натрупване на мастна маса допринася повече за нарушенията в автономния тонус.

Наличието на затлъстяване е асоциирано и с други метаболитни отклонения в рамките на МС. Налице са данни за ролята и на другите основни сърдечно-съдови рискови фактори - дислипидемия [242, 346], тютюнопушене и артериална хипертония [189, 248, 308, 391] в генезата на САД [400, 475]. Установена е корелация между САД и HDL холестерола [29, 50], общия и LDL холестерола при здрави възрастни лица [50, 427], както и с триглицеридите [50], което предполага важната роля на вагусовия контрол върху плазмените нива на липидите при сърдечно-съдови заболявания. Все пак в някои проучвания такава корелация не е намерена [166, 305]. Callaghan и сътр. обобщават ролята на дислипидемията за развитието на диабетна невропатия, като подчертават влиянието на холестерола, който посредством оксидиране до оксистерол е причина за апоптоза в невроните [62].

Ayad и сътр. установяват, че честотата на артериалната хипертония се увеличава с тежестта на САД, която е независим рисков фактор за артериална хипертония [odds ratio OR 2.86] и профилът САД/артериална хипертония е сигнификантно свързан с наличието на микро- и макроваскуларни усложнения [32]. САД е независимо свързана с артериалната хиперотния при ЗД тип 2 и нормоалбуминурия и следователно е изказано становище, че всички лица със САД и ЗД следва да се скринират за артериална хипертония [250].

В проучването MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) силата на връзката на САД с няколко сърдечно-съдови рискови фактори – общ холестерол, тютюнопушене и сърдечно-съдова смъртност е силно модифицирана от наличието на ЗД [398]. Следователно е необходима оценка на приноса на отделните метаболитни показатели независимо от гликемичните нива, за да се определи предиктивната стойност на тези маркери по отношение диагнозата, тежестта и прогнозата на автономното сърдечно засягане [158].

Наличието на оформен МС също корелира с потиснатия автономен тонус [29, 51, 282], дори при лица без ЗД, където единствена независима детерминанта на САД се явява НГГ [35]. Наличието на МС и увеличаването на броя на метаболитни компоненти е свързано с увеличаване честотата на хроничните усложнения като цяло при ЗД тип 2 [89]. Isomaa и сътр. установяват по-висока честота на дисталната невропатия при наличие на МС и

заключават, че въпреки водещата роля на хипергликемията за развитието на хронични усложнения при ЗД тип 2, рискът се модифицира от някои от компонентите на МС [209].

При лица с МС се наблюдава нарушен автономен тонус, като хиперактивността на симпатиковия дял е основна характеристика на голям брой метаболитни и сърдечно-съдови заболявания, които са налице при лица със затлъстяване в рамките на МС [98, 269, 356, 420, 500]. Дали автономните нарушения са част от патогенетичния механизъм за развитието на МС или са последица от МС е дискутабилно [420]. От друга страна Bray и сътр. в експериментални условия при гризачи демонстрират, че ниската симпатикова аткивност в резултат на лезии в хипоталамуса е рисков фактор за морбидно затлъстяване в бъдеще [56, 57]. Ниската симпатикова активност води до нарушен гликемичен контрол и при модел плъхове с предиабет и затлъстяване [22]. Licht и сътр. установяват връзка между повишената симпатикова и понижената парасимпатикова автономната функция и МС като цяло, броя на метаболитните нарушения, както и с всяко отделно нарушение [269].

Singleton и Smith обобщават, че 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 изява на невропатна болка, нарушени сетивни модалности и ранна автономна дисфункция [379].

7. Сърдечно-съдова автономна дисфункция и нискостепенно възпаление

Изказани са предположения за ролята на ендотелната дисфункция, нискостепенното възпаление и свръхпродукцията на цитокини като вероятни съпътстващи механизми в генезата на САД при ЗД [457], а дори и в здравата популация [437]. Подобно на инсулиновата резистентност, отново е спорен въпросът дали сърдечната автономна дисфункция води до проинфламаторно състояние или е следствие от него [255].

Напоследък в литературата се трупат все повече данни, че възпалителният отговор се медиира от автономната невронална верига посредством активиране на антиинфламаторни холинергични пътища. [452, 383]. Аферентната дъга е изградена от сетивни нервни влакна, които реагират на тъканно възпаление. Инфламаторният рефлекс се активира при повишено ниво медиатори от екзогенен или ендогенен произход, които служат като лиганди и стимулират рецепторите на вагуса и съответните гломусни клетки. В сърдечно-съдовата физиология нивата на кислорода, кръвната захар и другите

метаболити се улавят посредством специализирани гломусни клетки свързани с АНС [383]. При активиране на автономните влакна се освобождава допамин и норадреналин. Това предизвиква деполяризация на сетивните влакна на вагусовия нерв, генериране и провеждане на аферентен импулс до мозъчния ствол и други главно-мозъчни ядра, контролиращи еферентната вагусова активност (nucleus ambiguous. nucleus tractus solitarius, dorsal vagal nucleus, rostral ventromedullary nucleus). В резултат възниква еферентен импулс до целиачния ганглий, който съдържа симпатикова и парасимпатикова компонента, и посредством спленичния нерв се активира инфламаторната каскада в макрофагите. Вагусовата стимулация упражнява тоничен инхибиторен ефект върху тази касакада чрез свързване на ацетилхолина към α7 субединицата на никотиновия ацетилхолинов рецептор по повърхността на макрофагите. Следователно, повишената парасимпатикова активност довежда до потискане на вродения имунен отговор към екзогенни и ендогенни нокси, намаляване на освобождаването на цитокини и потискане на възпалителната реакция [468]. Интерлевкин-1 се свързва с гломусните клетки и инициира аферентната дъга. Отговорът към интерлевкин-1 индуцираното възпаление се медиира от вагусовия нерв и може да бъде инактивиран посредством ваготомия [171, 183, 469]. Други лиганди, произлизащи от макрофагите, моноцитите и дендритните клетки активират toll-like рецепторите и предизвикват увеличена експресия на NF-kB (nuclear factor kappa B) с последващо освобождаване на инфламаторни цитокини - TNF-α (tumor necrosis factor-α) и интерлевкин-6. Следователно АНС е способна да реагира в отговор на тъканна увреда и възпаление и може per se да предизвика проинфламаторен отговор. Поради модулиращата реакция на холинергичния противовъзпалителен път, той представлява потенциална цел за бъдеща терапия при пациенти със ЗД [54, 433, 434]. След ваготомия се наблюдава повишен отговор към възпаление и стимулация на продукцията на TNF-α, интерлевкин-1, интерлевкин-6 и интерлевкин-8, без засягане на анти-инфламаторните цитокини: интерлевкин-10 и TGF-β (transforming growth factor-β). Вагусовият нерв изпълнява защитен рефлекс, предпазващ организма от органна увреда при състояния свързани с ексцесивно освобождаване на цитокини като инфекция, травма или стрес.

Намаленият парасимпатиков тонус и нарушеният симпато-вагален баланс са в основата на генериране на каскада от проинфламаторни отговори, които в случай на продължително липсващо затихване довеждат до повишена заболеваемост и смъртност [426, 428, 455, 459]. Към настоящия момент са налице доказателства за активиране на инфламаторните маркери – високочувствителен С-реактивен протеин (hsCRP) и

интерлевкин-6, още в ранните етапи на нарушен автономен баланс, свързани с намалена синусова респираторна аритмия като белег на парасимпатиково потискане [452]. Връзка между ВСЧ и възпалението, оценено чрез измерване на hsCRP, е демонстрирана, както при лица с остър коронарен синдром [256], така и при лица без данни за сърдечно-съдови заболявания [247]. Установени са по-високи нива на hsCRP при по-висока СЧ и по-нисък ВСЧ при лица на средна възраст и възрастни с НмГТ [25, 255, 368, 399, 460], като вагусовата активност в покой е предиктивен фактор за нивата на CRP четири години по-късно [211]. Lieb и сътр. установяват намален ВСЧ и високи нива на интерлевкин-6 при пациенти с НЗД тип 2 и заключават, че САД и възпалението възникват в ранните етапи на развитие на ЗД тип 2 и са взаимосвързани [271]. Vinik и сътр. докладват корелация между интерлевкин-6 и потиснатия автономен тонус при лица със ЗД [452]. Такава зависимост е установена и между CRP и автономната активност, както на популационно ниво [376], така и при лица със ЗД тип 2, където CRP корелира със симпатиковата хиперактивност [28]. Загубата на автономен контрол корелира с нивата на висцералните проинфламаторни адипоцитокини [271]. CRP корелира и със соматичното невропатно засягане при ЗД тип 2 [190]. CRP е острофазов белтък, неспецифичен маркер за възпаление [337]. Изборът за оценка на връзката на CRP в ролята му на универсален маркер на възпатение с автономния тонус в настоящото проучване се базира на данните от големи проспективни проучвания, които докладват независимата от традиционните рискови фактори предиктивна роля на CRP за развитието на сърдечно-съдови заболявания и ЗД [145, 146, 154, 358-360]. Препоръките на Американската сърдечна асоциация и Центърът за контрол и превенция на заболяванията от 2002 година включват CRP като единствен надежден възпалителен маркер за допълнителна оценка на риска от сърдечно-съдови събития при лица с 10-годишен сърдечно-съдов риск в диапазона 10-20% на базата на традиционните рискови фактори [335]. Chakarova и сътр. определят двете предиабетни състояния – НГГ и НГТ като категории на повишен сърдечно-съдов риск, базирано на нивата на липидите и hsCRP [71].

8. Сърдечно-съдова автономна дисфункция и крайни продукти на гликирането

Етиологията на сърдечно-съдовата автономна дисфункция при нарушен глюкозен толерас не е напълно изяснена. Един от доказаните патогенетични механизми е натрупването на крайни продукти на гликирането (AGEs) в тъканите под въздействието на хипергликемията. AGEs представляват комплекси, получени при неензимно гликиране и оксидация на интра- и екстрацелуларни протеини, липиди и нуклеинови киселини. Този

процес е медииран от рецептора за AGEs (RAGE), който е експресиран в ниски нива, но е подложен на up-регулация при реакции, иницииращи възпаление, като повишени нива на карбоксиметиллизин, както и вследствие на натрупването на AGEs. Комплексът AGEs/RAGE индуцира каскада от вътреклетъчни сигнални пътища, водещи до активиране на транскрипционен фактор NF-kβ, повишена експресия на цитокини като TNF-α и интерлевкин-6 и адхезионни молекули и окислителен стрес [370]. Смята се, че активирането на RAGE и свързаният с това възпалителен отговор и процес на гликооксидация заема съществено място в патогенезата на редица остри и хронични възпалителни заболявания като атеросклероза, захарен диабет и неговите хронични усложнения, хронични белодробни заболявания, невродегенеративни заболявания-болест на Алцхаймер, сепсис и др. [41, 84, 312, 348]. За първи път ролята на гликирането при ЗД е показана през 1968 година с откритието на гликирания хемоглобин [351]. AGEs са от особен интерес за развитието на диабетна невропатия, тъй като те се установяват в повишени концентрации както в серума, така и в периферните нерви [466]. Ролята на AGEs в патогенезата на диабетните хронични усложнения е установена при животински модели, при които два структурно различни инхибитора на AGEs (OPB-9195 (2-isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-ylacetanilide) и аминогуанидин) превентират развитието на микросъдови увреждания в ретината, бъбреците и нервите [316, 394]. AGEs се натрупват в цитоскелетните протеини и миелина в периферните нервни влакна като по този начин представляват механизъм за развитието на аксонална дегенеративна невропатия [365]. Измерването им може да бъде осъществено, както в серум, така и неинвазивно чрез кожна автофлуоресценция с апарат AGE- Reader [313]. Има данни, че акумулацията на AGEs в кожата корелира с тежестта на измененията в периферните и автономните нервни влакна дори в субклиничен стадий [300]. Те са предиктивни маркери за развитието на хронични усложнения на ЗД и независим сърдечно-съдов рисков фактор [365, 405]. До този момент проблемът не е достатъчно проучен при различните степени на глюкозен интолеранс в диапазона под прага за изявен ЗД.

9. Сърдечно-съдова автономна дисфункция и албуминурия

Албуминурията, оценена посредством отношението албумин:креатинин (ACR) е независим предиктор за сърдечно-съдова смъртност [167] и показател за бъбречно увреждане при ЗД. В проучването Hoorn този риск се определя от наличието на ендотелна дисфункция и нискостепенно възпаление, като при лица с ACR > 2.0 mg/mmol САД се явява независим рисков фактор за сърдечно-съдова смъртност, както и при възрастни лица

от кавказката раса с НмГТ [192, 193]. Редица проучвания документират наличието на сигнификантно по-висока честота на албуминурия при предиабет до 16% в сравнение със само 4% при НмГТ [304, 381]. Позитивната корелация между САД, включително субклиничните форми на САД [364, 474] и наличието на албуминурия при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 е доказана [85, 116, 226, 231, 409]. Molgaard и сътр. доказват връзка на нарушената вагусова функция и симпато-вагален баланс и наличието на микроалбиминурия при ЗД тип 1, като автономната дисфункция се задълбочава при макроалбуминурия [310], докато Cho и сътр. показват симпатикова хиперактивност при подрастващи със ЗД тип 1 и повишен риск от нефропатия [79]. САД се явява силен предиктор за дългосрочния риск за ранно прогресиране на хронично бъбречно заболяване при ЗД тип 1 [329]. Позитивна връзка на САД с ACR е показана в проучването на Smulders и сътр. при различни степени на нарушен глюкозен толеранс [390]. САД корелира с албуминурията и при лица с НмГТ и първостепенни родственици със ЗД тип 2 [150]. Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на независимата връзка на ACR с наличието на вегетативна сърдечна дисрегулация при различни степени на нарушена глюкозна хомеостаза.

10. Сърдечно-съдовата автономна дисфункция и коригиран QT интервал

Нарушенията в сърдечната симпатикова инервация водят до удължаване на QT интервала, което е предпоставка за внезапна сърдечна аритмия и смърт. Коригираният QT (QTc) интервал е доказан предиктор за аритмии и обща и съсрдечно-съдова смъртност, както при лица със ЗД [82, 90, 274], включително при НЗД тип 2 [314, 352], така и при лица без отклонения в глюкозната хомеостаза [444, 504]. Ewing и сътр. установяват, че удължеият QTc интервал увеличава риска от внезапна сърдечна смъртност при мъже със ЗД и САД и изказва предположение за връзка на QTc интервала с наличието на САД [132]. В литературата се натрупват данни за тясна връзка между удължения QTc интервал и САД при ЗД тип 1 и тип 2 [421], като дължината е линеарно свързана с тежестта на САД [220]. Удължеият QTc интервал при подрастващи със ЗД тип 1 е свързан с намален ВСЧ [402]. При ЗД тип 2 също е установена корелация между удължения QTc интервал и вагусовата дисфункция [413]. Pappachan и сътр. определят QTc интервалът като диагностичен маркер за САД с добра чувствителност и специфичност при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 [334]. QTc интервалът корелира и с общия автономен тонус при лица с предиабет, следователно удължеият QTc интервал може да се приеме като израз на автономно нарушение, характеризиращо лица с инсулинова резистентност и НГГ или НГТ [147].

От друга страна редица проучвания не потвърждават пряка асоциация между QTc интервала и наличието на САД при ЗД [301, 354, 462] или докладват слаба връзка между QTc и САД [504].

II. Диабетна периферна полиневропатия

Периферна полиневропатия се регистрира при около 50% от всички лица със ЗД [423]. Етиологията на периферната невропатия остава неизяснена в около 40% от случаите. При провеждане на орален глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) 30-50% от лицата с идиопатична полиневропатия показват наличие на абнормна глюкозна регулация [197, 323, 380, 407]. Въпреки че първото съобщение за наличие на диабетна сензорна полиневропатия, предшестваща изявата на захарния диабет, е публикувано преди повече от 60 години [121], връзката между ранните етапи на нарушения в глюкозния метаболизъм и периферното нервно засягане остава дискусионна.

Голям брой популационни и клинични проучвания подкрепят концепцията за повишена честота на диабетната сензорна полиневропатия при предиабет и особено при НЗД тип 2 [52, 85, 104, 151, 152, 222, 258, 261, 272, 424, 500] с възходящ градиент на честотата и тежестта ѝ с влошаването на глюкозния толеранс. Давността на ЗД е доказан независим предиктор за сензорна полиневропатия [85, 97, 115, 151, 152, 185, 258, 281, 294, 374, 419, 468, 484, 502].

От друга страна има убедителни данни за липса на връзка между дискретните промени в кръвно-захарните нива и сензорната нервна дисфункция [114, 126, 157, 281, 374, 482], тъй като е докладвана еднаква честота при предиабет и НмГТ. Проучването на Kassardjian и сътр. не регистрира сензорна полиневропатия, включително засягане на малките сетивни влакна при предиабет [227]; същите са резултатите на Sosenko и сътр. при НЗД тип 2 [393].

В подкрепа на горепосоченото единственото контролирано изследване също не потвърждава схващането, че кръвно-захарните нива под диабетния спектър са подлежащ патогенетичен механизъм за развитие на идиопатична периферна невропатия и се посочва хипертриглицеридемията като водещ рисков фактор [204]. Smith и сътр. също установяват връзка между идиопатичната периферна полиневропатия и компоненти на метаболитния синдром различни от гликемията [385]. На базата на тези данни може да се предположи, че въпреки увреждащия ефект на кръвната захар, патогенезата на диабетната сензорна полиневропатия вероятно включва група от метаболитни параметри, които представляват рискови фактори за невронална увреда.

Наличните в литературата данни за взаимовръзка между дискретните отклонения в глюкозната хомеостаза и периферната полиневропатия са разнопосочни, както и точната роля на различните метаболитни компоненти е неясна.

Предилекционното засягане на малките сетивни влакна също не е напълно потвърдено [110, 177, 207, 384, 407], тъй като има данни за ранно ангажиране и на големите нервни влакна [85, 104, 222]. Duksal и Sahin и сътр. установяват абнормални електрофизиологични тестове за суралния сетивен нерв при 20% от лицата с предиабет [112, 367]. Delaney и сътр. демонстрират нарушена термочувствителност [103], докато Lehtinen и сътр. не намират белези на сетивни нарушения [261], и Divisova и сътр. не установяват дефицити при електрофизиологична оценка на нервното провеждане при нормогликемия [110]. Тъй като рискът за диабетно стъпало е първично асоцииран с нарушения в сетивната модалност на големите нервни влакна, електрофизиологичното изследване на периферните нерви се оказва първият обективен количествен маркер за наличие на периферна полиневропатия [423]. Young и сътр. установяват корелация между електрофизиологичните показатели на соматичните нервни влакна и автономните рефлексни тестове. Те докладват превалиращо засягане на автономните нервни влакна при болезнена невропатия, като израз на засягане на малките влакна и по-изразено засягане на големите влакна при наличие на невропатна язва. На базата на тези данни, изказват предположение за различно етиологично влияние върху малките и големите нервни влакна при ЗД като предоминантно засегнатите нервни влакна определят и клиничните симптоми [486].

Singleton и сътр. изтъкват водещата патогенетична роля на гликемията като основен фактор за невронално засягане при нарушен глюкозен толеранс [381]. Хипергликемията осъществява директен невротоксичен ефект и стои в основата на формирането на крайните продукти на гликирането с последващо генериране на свободни радикали и потискане на азотния оксид, като в резултат се нарушава вазомоториката на малките артериоли и настъпва исхемия в нервната тъкан. Епидемиологичните проучвания също подчертават ключовата роля на гликемичния контрол за развитието на сензорна полиневропатия при лица със ЗД тип 2 [151, 185]. Тясната връзка между диабетната полиневропатия и кръвната захар на гладно е подчертана, както при ЗД тип 2 [97], така и в ранните етапи на нарушен глюкозен метаболизъм [201, 374], при кръвно-захарни нива под настоящите диагностични критерии за изявен ЗД. Тези данни показват слабата чувствителност на настоящите диагностични критерии за ЗД по отношение наличието на невронално ангажиране [319].

Като израз на дългосрочния гликемичен контрол HbA1c се приема за доказан независим рисков маркер при всички форми на нервно засягане при ЗД [78, 152, 294, 468]. Lehtinen и сътр. докладват отрицателна корелация между скоростта на провеждане на нервните влакна и HbA1c и плазмената глюкоза на гладно при НЗД тип 2 [261]. Katon и сътр. установяват с 11% по-висок риск за диабетна периферна полиневропатия при лица с предиабет, диагностициран на базата на нивото на HbA1c [228]. Dyck и сътр. изчисляват индекс на гликемична експозиция на базата на HbA1c, възрастта към момента на диагностициране и давността на ЗД. Въпреки по-високата предиктивна стойност за наличие на полиневропатия, получената нова променлива отчита само 30% от вариабилитета на нервното засягане [115]. Въз основа на тези данни се предполага, че има други вероятни рискови фактори съучастващи в генезата на невропатията.

При експериментални условия периферната невропатия при миши модел с предиабет на диета с високо съдържание на мазнини се оказва предоминантно функционална, без структурна невронална увреда [326], като нарушения в нервната проводимост и сетивен дефицит се установяват преди глюкозните нарушения [448]. От друга страна Green и сътр. не установяват невропатия на малките нервни влакна при ЗД тип 1 с голяма давност и я отнасят като белег на предиабетните състояния, като по този начин изказват вероятна хипотеза, че гликемията не е най-важният рисков фактор за периферва невропатия в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс [177].

Метаболитният синдром се счита за съществен предиктивен фактор за риска и прогресията на диабетната полиневропатия при лица с нарушен глюкозен толерас [209, 303, 385, 387]. Проучването EURODIAB (European Community Concerted Action Programme in Diabetes) показва убедителни данни за мултифакторната обусловеност на диабетната периферна полиневропатия, включваща всички метаболитни компоненти [424]. Показано е, че честотата на невропатията нараства с увеличаване на броя на метаболитните параметри [65, 89] независимо от гликемичния контрол [65]. Тъй като добрият гликемичен контрол не е в състояние да предотврати нервното засягане при ЗД тип 2 [64], Callaghan и сътр. въвеждат нова концепция за „метаболитна невропатия“ [63]. Кои компоненти на МС повлияват най-съществено нервната функция не е изяснено [65].

В наличната медицинска литератира въпросът за ролята на затлъстяването *per se* за развитието на сензорна невропатия не е изяснен. Докладвана е връзка между затлъстяването и периферната невропатия при изяден ЗД [424, 441, 481]. Има данни за значението на висцералното затлъстяване като независим рисков фактор за развитието на диабетна сензорна полиневропатия при предиабет [65, 500] и при НмГТ [281].

Ролята на дислипидемията в патогенезата на периферната невропатия също е въпрос на активен дебат и противоречиви резултати [152]. Натрупват се данни за предиктивната стойност на триглицеридите [424, 441, 472, 502] и ниския HDL-холестерола [65, 294, 441] за тежестта на полиневропатията при ЗД, и тяхната ключова роля опосредствана от генерирания оксидативен стрес [283].

Въпреки че диабетната сензорна полиневропатия се приема за необратимо състояние, Smith и сътр. докладват възстановяване на подкожната инервация при лица с предиабет след промяна в стила на живот според препоръките на Diabetes Prevention Program в рамките на 1 година [386]; като тази концепция се потвърждава при експериментални условия при миши модел с предиабет [179].

Албуминурията и наличието на бъбречно засягане при ЗД, реципрочно корелира със скоростта на провеждане на суралния нерв, както при ЗД тип 2 [85, 97, 424, 369], така и при предиабет [37]. Установена е силна корелация между наличието на диабетна полиневропатия и диабетна нефропатия при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 [152, 441], както и между периферната невропатия и намалената гломерулна филтрация [281].

III. Васпин

1. Механизъм на действие

Един от най-скоро откритите адипокини, секретирани от висцералната мастна тъкан, е васпин - серин протеазен инхибитор с инсулин-очувствителен ефект, спадащ към суперфамилията на серпините – щам А (Serpina12). Той е открит във висцерална мастна тъкан на OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) мишки - животински модел, характеризиращ се с наличие на абдоминално затлъстяване и захарен диабет тип 2 [195]. Нивото, както на циркулиращия, така и на депозирания в адипоцитите васпин, е установено значимо повишено при мишките на 30-тата седмица, когато се регистрира пикът на затлъстяване и инсулинова резистентност. При декомпенсиране на захарния диабет и редукция на тегло експресията и серумните нива на васпин намаляват и се нормализират при приложение на инсулинови очувствители като пиоглитазон [195, 465]. Приложението на рекомбинантен васпин при DIO (diet-induced obesity) мишки със затлъстяване сигнификантно подобрява техния глюкозен толеранс и инсулиновата чувствителност, като се нормализират серумните нива на глюкозата, и също така модифицира експресията на гени, включени в патогенезата на инсулиновата резистентност, като резистин, лептин, TNFα, глюкозен транспортер-4 и адипонектин. На

базата на тези данни е предположено, че васпин може би е компенсаторен механизъм с таргет бялата мастна тъкан, който се включва в отговор на намалената инсулинова чувствителност като инсулинов очувствител с противовъзпалителни свойства [195, 465]. Следователно може да се спекулира, че продукцията на васпин антагонизира ефектите на непознати протеази, нарушаващи действието на инсулина [264], по подобие на други добре проучени системи, например α_1 – антитрипсин и неутрофил еластазата [168].

Nakatsuka и сътр. показват, че васпин проявява своите компенсаторни действия върху метаболитната дисфункция, свързани с наднорменото тегло, чрез своя ген. Те демонстрират, че васпин-трансгенните мишки са защитени от индуцираното от храната затлъстяване, нарушен глюкозен толеранс и чернодробна стеатоза, докато васпин-дефицитните мишки развиват глюкозен интолеранс, свързан с up-регулация на маркери на стрес от ендоплазмения ретикулум (ЕР). Васпин е представен като циркулиращ серпин, който служи за лиганд на повърхностно-клетъчен рецепторен комплекс - GRP78/MTJ-1 в черния дроб, който се транслоцира до плазмената мембрана вследствие на ЕР стрес. Васпин осъществява противовъзпалителните си ефекти посредством свързване с GPR78 – глюкозо-регулиран протеин. Генерираните сигнали оказват благоприятен ефект върху ЕР стрес индуцираните метаболитни нарушения. Тази реакция показва молекулната основа на една директна взаимовръзка между адипокина и ЕР реакции на стрес при затлъстяване [318]. В друго проучване Nakatsuka и сътр. установяват, че васпин служи като лиганд и за GRP78/волтаж-зависим анионен канал в ендотелните клетки и по този начин упражнява антиапоптотичен, пролиферативен и протективен ефект върху съдовата стена в експериментални условия при модел плъхове със стрептозотоцин-индуциран ЗД [317]. Тези взаимодействия обясняват молекулната основа на директната корелация между този адипокин и ЕР стрес индуцираната реакция на ендотелните клетки и при наличие на затлъстяване [317, 318]. Още повече васпин протектира ендотелните клетки посредством инхибиране на NF-kB [277].

Идентифицирането на протеазите, които се инхибират от васпин, може да доведе до разработването на нови стратегии за лечение на затлъстяване, ЗД и инсулинова резистентност; все още молекулните таргети на васпин и неговият механизъм на действие не са напълно изяснени [48]. Човешкият каликреин 7 (hK7) е първата протеаза, определена като таргет на васпиновото действие, която се инхибира по класически серпинов механизъм с висока специфичност ин витро. Heiker и сътр. изолират васпин-hK7 комплекси в човешката плазма и намират ко-експресия на двата протеина в миши панкреасни β-клетки. Те демонстрират как hK7 разделя човешкия инсулин на A- и B-

верига. Третирането на изолирани панкреасни островни клетки с рекомбинантен васпин води до повишена концентрация на инсулин в средата при глюкозно стимулиране, без да се повлиява инсулиновата секреция и значително подобряване на глюкозния толеранс в C57BL/6NTac и db/db мишки, напълно зависимо от серпиновата дейност на васпина и свързано с васпин-медиирани промени в инсулиновата чувствителност. Този факт се подвърждава и от проучванията с прилагане на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника (ЕХКТ). Подобреният глюкозен метаболизъм може да се медиира от увеличените инсулинови плазмени концентрации 150 минути след натоварване с глюкоза на db/db мишки, в подкрепа на хипотезата, че васпин може да инхибира разграждането на инсулина от hK7 в циркулацията. Инхибирането на hK7 от васпин най-вероятно е базовият физиологичен механизъм за компенсаторното васпиново действие върху индуцираната от затлъстяването инсулинова резистентност [188]. Следователно пълното изясняване на молекулните механизми, регулиращи действието на васпин, би дало нова светлина в патогенезата на метаболитния синдром и като компенсаторна молекула в този процес - васпин рекомбинантен протеин или васпинови аналози, антитела, или нискомолекулни агенти могат да стоят в основата на нови терапевтични агенти [187, 465].

Точната причина за вариабилитета на серумните нива на васпин остава дискусионна. Установяват се разлики в диапазона на измерваните стойности между различни аналитични методи – ELISA и RIA [194, 425, 483]. Teshigawara и сътр. и Hida и сътр. докладват екстремно високи серумни концентрации на васпин в азиатската и кавказката раса при използване на RIA [194, 425]. Teshigawara и сътр. описват алелна последователност rs77060950, отговорна за тези повишени нива [425], като Hida и сътр. потвърждават намесата на генетични фактори [194]. Breitfeld и сътр. при генотипизиране установяват няколко единични нуклеотидни полиморфизми във васпиновия локус на 14-та хромозома, асоциирани със серумната концентрация на васпин, което дава основание да се смята, че вероятно вариабилитетът на серумните концентрации на васпин може да бъде обяснен с генетични варианти [58].

Серумните концентрации на васпин търпят специфични денонощни колебания, свързани с храненето, с пикови нива в сутрешните часове на гладно и сигнификантно понижаване постпрандиално след закуска, като тази тенденция се запазва при всички основни хранения през деня. Тази вариация предполага участието на васпин в метаболитната регулация. Междувременно не се установява корелация между серумните концентрации на васпин и кортизоловите нива и е установена силна негативна корелация

между серумните нива на васпин и серумния инсулин и плазмената глюкоза в хода на денонощието, което поставя под въпрос неговите инсулин-очувствителни ефекти [213].

В обзорна статия Bluher и сътр. обобщават, че васпин е локализиран предимно в зрелите адипоцити, изолирани от различни мастни депа, и е експресиран в кожата, хипоталамуса, панкреасните островни клетки, както и стомашно-чревния тракт, докато експресия в стромалните и съдовите ендотелни клетки не е наблюдавана [48].

2. Васпин и метаболитен синдром

Натрупват се все повече доказателства, че цитокините, произхождащи от бялата мастна тъкан, са медиатори между свързани със затлъстяването екзогенни фактори - хранене и начин на живот, и молекулните механизни, водещи до метаболитен синдром, възпаление, автономна дисфункция и автоимунни състояния. Въпросът за ролята на васпина в тези процеси в литературата все още е дискутабилен [252].

Редица проучвания показват позитивна корелация между генната експресия на васпин и компонентите на МС. В проби от висцерална и подкожна мастна тъкан при 196 лица Kloting и сътр. изследват експресията на иРНК на васпина като маркер за затлъстяване и корелацията ѝ с антропометричните и метаболитните параметри - степен на затлъстяване, разпределение на мастната тъкан в тялото, инсулинова чувствителност и глюкозен толеранс. Въпреки че васпин не се регистрира в бялата мастна тъкан при лица с ИТМ < 25 кг/м^2, той е установен и във висциралната и в подкожната мастна тъкан при пациентите със затлъстяване и ЗД тип 2 [74, 244]. Установено е, че нивата му сигнификантно корелират със степента на затлъстяване, процента на мастна тъкан, инсулиновата резистентност, и нарушенията в глюкозния толеранс. Подкожната експресия на иРНК на васпин сигнификантно корелира с отношението талия/бедро, ИРИ на гладно и нивото на глюкозната инфузия в условия на steady state в хода на ЕХКТ. Противно на очакванията експресия на иРНК на васпин се установява само в 23% от пробите с висцерална и 15% от подкожната мастна тъкан и не се установява сигнификантна корелация на висцералната генна експресия на васпин с висцералната и подкожна мастни области [244]. Тези данни са подкрепени и от друго проучване, установяващо васпинова иРНК експресия предоминантно в немастни клетки [137].

González и сътр. изследват регулацията на генната експресия на васпин в бялата мастна тъкан на мишки при различни физиологични условия - хранителен режим, бременност, възраст, пол и патологични състояния - гонадектомия, нарушен тиреоиден статус и дефицит на растежен хормон, свързани с енергийната хомеостаза и нарушенията

в инсулиновата чувствителност. Те установяват понижени нива на васпин след гладуване, които частично се възстановят след лечение с лептин. Хроничната употреба на метформин, свързана с подобряване периферното глюкозно усвояване и инсулиновата чувствителност [174], покачва нивата на експресия на гена на васпина. Отчетеният максимум на иРНК е на 45-ия ден след раждането и при двата пола, по-висока е при женските в сравнение с мъжките индивиди, и нивата не се променят при бременност. Хипотиреоидизмът и дефицитът на растежен хормон супресират генната експресия на васпин. Представените резултати показват, че генната експресия на васпин се влияе от възрастта и пола, като лечението с инсулинови очувствители я повишава и нарушенията в питуитарната функция също упражняват модифициращ ефект върху васпиновите нива. [117]. Противно на горепосочените резултати приложението на метформин при хора води до понижаване на серумните нива на васпин [180]. Такива са наблюденията и на Tan и сътр. при синдром на поликистозни яйчници (СПЯ), където след проведено 6-месечно лечение с метформин се установява сигнификантно намаляване на серумните нива на васпин [414]. Следователно регулаторните механизми, отговорни за генната експресия на васпин, най-вероятно са различни при хората и мишките.

Повечето проучвания отреждат на васпин важна роля в развитието на затлъстяването и метаболитния синдром, но не е ясно дали васпин е причинител или протектор в развитието на затлъстяване и метаболитни отклонения. Индукцията на експресията на иРНК на васпин може да е компенсаторен механизъм, свързан със затлъстяването, тежката инсулинова резистентност и наличието на ЗД тип 2, но остава неясно дали има връзка между нивата на човешкия серумен васпин и маркерите на инсулинва чувствителност и глюкозния или липидния метаболизъм.

Вече са натрупани редица данни в подкрепа на позитивната корелация на васпин с компонентите на МС. При възрастни [73, 74, 182] и деца [259, 406] със затлъстяване и ЗД тип 2 [483] нивата на васпин са позитивно свързани със степента на затлъстяване и инсулиновата резистентност. В едно проучване при млади мъже корейци се установява, че ниската двигателна активност в комбинация с висок % мастна тъкан и високи нива на ИРИ на гладно са свързани с високи нива на васпин [181]. Choi и сътр. също установяват по-високи нива на васпин при мъже с МС [80], докато Esteghamati и сътр. регистрират по-високи нива на васпин и при двата пола и определят васпин като предиктор за наличие на МС [130]. Налице са и противоположни резултати, при които нивата на васпин са по-ниски при мъже с МС и допълнително се понижават с увеличаване броя на метаболитните

компоненти [240], и не се установява сигнификантна разлика в серумните нива на васпин при лица с НЗД тип 2 и МС в сравнение с тези без МС [479].

Има данни, че висцералната мастна тъкан независимо корелира със серумната концентрация на васпин при висок HOMA-IR, като инсулиновата резистентност повлиява тази асоциация [74]. Състояние, характеризиращо се с инсулинова резистентност, е СПЯ. Tan и сътр. изследват нивото на васпин при жени с наднормено тегло и СПЯ и установяват по-високо ниво на циркулиращ васпин и васпин иРНК, разположен в оменталната мастна тъкан, при СПЯ. В експлантите ментална мастна тъкан глюкозата сигнификантно увеличава нивото на васпин, като по този начин за първи път е доказана ex vivo глюкозната регулация на васпин [414]. Също така е установена и позитивна корелация, както с инсулиновата резистентност, така и с CRP като маркер на нискостепенно възпаление при наличие на метаболитни отклонения [225, 372]. Има проучвания, които не показват корелация на нивата на васпин с инсулиновата резистентност. В едно такова проучване при 108 доброволци с НмГТ е приложена 300-минутна ЕХКТ и допълнително промените в нивата на васпин са оценени с липидна инфузия в хода на теста. Не се установява асоциация на серумното ниво на васпин с глюкозния толеранс и периферната инсулинова чувствителност, измерени съответно чрез ЕХКТ и HOMA-IR, както и не е регистрирана промяна в нивото на васпин дори при наличие на индуцирана от мазнини инсулинова резистентност. Получените резултати отхвърлят ролята на васпин върху инсулиновата чувстителност при НмГТ [461]. Auguet и сътр. изследват жени със и без затлъстяване без данни за захарен диабет и също не установяват разлика в нивата на васпин при двете групи [12]. Bashiri и сътр. също не установяват връзка на васпин с инсулиновата чувствителност, както и не наблюдават промени в нивата на васпин преди и след субмаксимално физическо натоварване с продължителност 30 минути при възрастни мъже с наднормено тегло [39].

Няколко проучвания са фокусирани върху промените в серумните нива на васпин при редукция на тегло свързана с промяна в стила на живот със спазване на хранителен и двигателен режим. Установено е, че концентрациите на васпин са по-ниски при лица с ИТМ < 25кг/м^2 и при лица с дългосрочна висока физическа активност, но се увеличават при загуба на тегло, свързана с рязко повишаване на физическите упражнения [264, 483]. Тази реакция дава основание да се приеме, че васпин служи като адаптивен механизъм при развитието на затлъстяване и метаболитен синдром като по-високите нива на васпин след физическо натоварване при нетренирани лица най-вероятно са свързани с различна регулация на неговата секреция в покой и след физическо натоварване [483], каквато се наблюдава и при пациентите на хрониодиализа [372]. В проучването DIRECT (The

Diabetes Research on Patient Stratification Study) при 322 лица, подложени на 2-годишна диета: средиземноморска, ниско съдържание на въглехидрати или мазнини, се установява трайно понижаване на нивата на васпин, отразяващи дългосрочния ефект от приложената диета и промяната в стила на живот [49]. При изследване нивата на васпин преди и след 12-седмична програма за редукция на тегло с орлистат се регистрират сигнификантно по-ниски нива при отговорилите с ≥ 2% редукция на изходното тегло [73] и не е отчетена промяна при тези, които нямат динамика в теглото. Kim и сътр. докладват, че след проведена 10-месечна програма за промяна в стила на живот при лица с МС нивата на васпин не се променят [241]. В допълнение васпин корелира с ИТМ, телесното тегло, обиколката на талията и бедрото при наличие на висок HOMA-IR [73]. Handisurya и сътр. установяват понижаване на нивата на васпин при лица с болестно затлъстяване след рязка редукция на тегло вследствие на лапароскорска интервенция - Roux-en-Y стомашен байпас (RYGB). Промените на васпин корелират позитивно с HOMA-IR, ИРИ, С-пептид, HbA1c и лептин, като асоциацията между нивото на васпин и HOMA-IR остава сигнификантна дори след уеднаквяване по отношение на промените в ИТМ, предизвикани от RYGB [182]. Позитивната корелация на васпин с HOMA-IR след загуба на тегло е потвърдена и при СПЯ [414]. Необходими са допълнителни проучвания, за да се установи дали васпин е само биомаркер на промените в инсулиновата чувствителност, свързани със загуба на тегло, или участва в регулацията на глюкозната хомеостаза [182].

3. Васпин и сърдечно-съдов риск

Адипоцитокините играят важна роля в патогенезата както на инсулиновата резистентност и захарния диабет, така и на атеросклерозата [127, 234]. Има съобщения, че акумулацията на висцерална мастна тъкан представлява по-голям кардио-метаболитен риск в сравнение с подкожната мастна тъкан [430, 467].

Адипоцитокините, произлизащи от висцералната мастна тъкан, включително васпин, се предполага, че изпълняват локална и ендокринна роля в развитието на начална и акселерирала атеросклероза при хора със затлъстяване като нарушават васкуларната хомеостаза чрез въздействие върху ендотела, гладкомускулните съдови клетки и макрофагите [42, 138, 257]. Kobat и сътр. установяват по-ниско ниво на васпин при наличие на исхемична болест на сърцето и при високо систолно артериално налягане и определят васпин като предиктор за исхемична болест на сърцето [246]. Choi и сътр. показват, че плазмената концентрация на васпин корелира с наличието и тежестта на коронарната стеноза, изчислена с Agatston калциев индекс само при жените [80].

Резултатите на Karbek и сътр. и Esaki и сътр. потвърждават позитивната връзка между васпин и коронарната атеросклероза [127, 225]. Aust и сътр. установяват ниски нива на васпин при пациенти с каротидна стеноза, при които в последните 3 месеца е регистриран исхемичен съдов инцидент, в сравнение с тези с асимптомна стеноза. Циркулиращият васпин не корелира с тежестта на атеросклерозата, изчислена като максимален процент на стенозиране [31]. Cura и сътр. потвърждават липсата на връзка между серумните нива на васпин и тежестта на стенозата, но от друга страна установяват повишени нива на васпин при лица с исхемичен инсулт [91]. Противоположни са данните на други две проучвания, които демонстрират сигнификантно по-ниски нива на васпин при пациентите с коронарна болест на сърцето в сравнение със здрави контроли, и корелират с тежестта на коронарната артериална болест [219, 246]. Al-Azzam и сътр. показват повишаване на нивата на васпин при пациенти със ЗД тип 2 след 8-седмично лечение със симвастатин, т.е. плейотропните ефекти на статините - кардиопротективен и антиатеросклеротичен, могат да се обяснят и с повишаване нивото на васпин като допълнение към липидопонижаващото им действие [15].

4. Васпин и нарушения в глюкозния толеранс

Тъй като влиянието на генните варианти на васпин не е добре познато, Kempf и сътр. в проучването MONICA/KORA (Cooperative health research in the Region of Augsburg) F3 си поставят за цел да проучат връзката на единичните нуклеотидни полиморфизми във васпиновия локус на 14-та хромозома със захарен диабет тип 2 и затлъстяване. Резултатите им показват сигнификантна корелация на васпин rs2236242 със ЗД тип 2 с генотип АА, носещ повишен риск, като тази асоциация е независима от затлъстяването, т.е. налице е връзка между васпин и глюкозния метаболизъм и васпин може да се приеме като една нова връзка между затлъстяването и свързаните с него метаболитни нарушения, особено ЗД [229].

Разнопосочни са данните за връзката на серумните концентрации на васпин с наличието на ЗД тип 2. Ye и сътр. докладват по-високи нива на васпин при ЗД тип 2 и позитивна корелация на васпин с постпрандиалната кръвна захар [480], като Li и сътр. описват понижение в нивата на васпин вследствие на продължителна подкожна инсулинова инфузия при ЗД тип 2 [263]. Други проучвания не установяват разлика в нивата на васпин между лица с и без нарушения в глюкозния толеранс [142, 483], или регистрират по-ниски васпинови нива при наличие на ЗД тип 2 [180, 215]. Jian и сътр. предполагат, че ниските серумни нива на васпин са рисков фактор за развитието на ЗД тип

2 [215]. Повишени нива на васпин са установени и при лица със затлъстяване и НмГТ или предиабет [30].

Някои проучвания оценяват серумните концентрации на васпин при ЗД тип 2 като отчитат давността на заболяването. Atya и сътр. наблюдават намаляване на нивата на васпин с увеличаване давността на ЗД [30], подобни са резултатите от проучването на Feng и сътр. при жени [142]. Youn и сътр. изследват нивата на васпин при различен глюкозен толеранс – НмГТ, нарушен глюкозен толеранс и ЗД тип 2, и установяват, че серумните нива на васпин са свързани с наличие на затлъстяване и нарушена инсулинова чувствителност при лица с НмГТ, но асоциацията между ИТМ и нивото на васпин се губи при пациентите със ЗД тип 2 [483]. При оценка на нивото на васпин при пациенти с НЗД тип 2, НГТ и НмГТ се отчитат по-високи нива в групата със ЗД, без да е налице разлика между последните две групи. При същите пациенти след проведена венозна инфузия с инсулин в рамките на 2 седмици циркулиращият васпин е сигнификантно по-нисък в групата с НЗД тип 2, заедно със сигнификантно подобряване на инсулиновата чувствителност и гликемичния контрол. Промените в нивото на васпин позитивно корелират с подобрената инсулинова резистентност, изчислена индиректно с HOMA-IR [263]. На базата на горепосочените данни се твърди, че васпин играе важна роля в патогенезата на ЗД тип 2 [122].

Оценена е връзката на циркулиращия васпин с наличието на хронични усложнения при захарен диабет тип 2. При жени със ЗД тип 2 са установени по-ниски нива на васпин при HbA1c < 7% в сравнение с тези с лош гликемичен контрол, като наличието на микроваскуларни усложнения е свързано с допълнително понижаване на нивата на васпин [180]. Li и сътр. корелират нивата на васпин при пациенти със ЗД тип 2 с до тригодишна давност на заболяването с и без данни за макроангиопатия. Те установяват, че концентрацията на васпин е по-висока при пациентите със ЗД тип 2 без данни за каротидни плаки в сравнение с НмГТ, и по-ниска при пациенти със ЗД тип 2 и наличие на каротидни плаки в сравнение с тези със ЗД тип 2 без плаки, като е налице сигнификантна обратна асоциация между наличието на каротидни плаки и нивата на васпин при пациенти със ЗД тип 2 с до 3-годишна давност. От докладваните резултати може да се предположи, че вероятно нивата на васпин са свързани с процеса на образуване на каротидните плаки в ранните етапи на ЗД и повишената продукция на васпин от човешката мастна тъкан в този период може би е компенсаторен механизъм, свързан със затлъстяването, тежката инсулинова резистентност и развитието на ЗД тип 2, и следователно може да служи като нов биомаркер и протективен фактор за макроваскуларни лезии [265]. Компенсаторният

капацитет на секрецията на васпин постепенно намалява с увеличаване давността на ЗД или появата на кардиоваскуларни заболявания и аграviране на атеросклерозата, водещи до бавно намаляване нивата на васпин, което е показано в редица проучвания. [31, 195, 219, 246].

Мета-анализ, обхващащ 6 проучвания включващи 1826 лица със затлъстяване и 11 проучвания включващи 1570 лица със ЗД тип 2, показва доказателства за по-високи серумни нива на васпин при затлъстяване и ЗД тип 2 и подчертава ключовата роля на васпин в прогресията на метаболитните и глюкозните нарушения и по този начин се доказва потенциалът на васпин като нов сърдечно-съдов рисков маркер [141]. Събирането на повече данни при изследване на хора би разяснило пълният подлежащ патофизиологичен механизъм и би позволило разработването на нови, базирани на етиологията, терапевтични стратегии срещу метаболитните и глюкозните нарушения [47].

В контекста на наличните до момента литературни данни въпросът за корелацията на васпин и автономната сърдечна дисфункция при лица с нарушения в глюкозния толеранс, особено в ранните етапи – предиабет и НЗД тип 2 остава дискусионен и са необходими допълнителни изследвания в тази насока с оглед изясняване ролята и механизмът на действие на васпин за увеличаване на сърдечно-съдовия риск в тази рискова популация.

IV. Приложение на α-липоева киселина при сърдечно-съдова автономна дисфункция

Смята се, че към настоящия момент α-липоевата киселина е най-мощният агент за лечение на диабетната невропатия [230]. Оксидативният стрес, засягащ невроналния кръвоток с последващо развитие на хипоксия и дисфункция на нервните влакна, е доказан подлежащ патогенетичен механизъм за развитието на диабетна невропатия [93]. α-липоевата киселина е универсален антиоксидант, който упражнява едновременно директен – улавяне на свободните радикали, и индиректен – възстановяване на други ендогенни антиоксиданти (глутатион, витамин А и Е), антиоксидантен ефект [191, 302, 330, 339], и предотвратява липидната пероксидация посредством активиране на ензимите – каталаза и супероксид дисмутаза в периферните нервни влакна. Тези ефекти водят до намаляване на окислителния стрес, възстановяване на ендоневралната васкуларизация и нервната проводимост [315]. Голям брой рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания докладват благоприятния невропротективен и невророгенераторен ефект на α-липоевата киселина. Проучването ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy Study) показва добро повлияване на невропатната

симптоматика и безопасност на интравенозното приложение на α-липоева киселина в доза 600мг дневно за период от 3 седмици при лица със ЗД тип 2 и симптоматична полиневропатия [496], подобно е заключението и на друго малко пилотно изследване с краткосрочен перорален прием на α-липоева киселина [363]. В проучването DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie), оценяващо ефективността и безопасността на приложението на 800 мг α-липоевата киселина дневно за период от 4 месеца по отношение на сърдечно-съдовата автономна невропатия при ЗД тип 2, при спектрален анализ се установява повишаване на общата автономна активност в нискочестотния диапазон, без промяна в клиничната симптоматика. Следователно α-липоевата киселина подобрява сърдечно-съдовата автономна функция [501]. Проучването ALADIN II, проследяващо електрофизиолигичните показатели на лица със ЗД тип 2 и тип 1 със симптоматична периферна полиневропатия след 2-годишно приложение на α-липоева киселина, докладва повлияване на проводимостта на сетивните нервни влакна и само отделни компоненти на моторната инервация [357]. В проучването ALADIN III след 7-месечно лечение с α-липоева киселина не се установява промяна по отношение на невропатната симптоматика, но се подобрява неврологичния дефицит [495]. В проучването SYDNEY при лица със ЗД с добър гликемичен контрол след проведени 14 едноседмични интравенозни курса с 600мг α-липоева киселина също се отчита подобряване на невропатната симптоматика [20]. В проучването SYDNEY 2 оралният прием на 600 мг α-липоева киселина дневно за 5 седмици сигнификантно подобрява невропатната симптоматика и дефицит като тази доза на медикамента предоставя оптималното съотношение полза-риск [490]. В наскоро проведено рандомизирано мултицентрово проучване също се представя благоприятния ефект от приложението на α-липоевата киселина в стандартна доза – 600мг дневно за 16 седмици, след предшестващо лечение с високи дози на медикамента (1800мг дневно за 4 седмици) [163]. Мета-анализ потвърждава благоприятния ефект на α-липоевата киселина по отношение на невропатната симптоматика и невроналния дефицит при лица със ЗД и симптоматична невропатия [499]. Има данни, че предиктор за ефикастността от приложението на α-липоевата киселина е лечението с АСЕ-инхибитори [498].

Богат е българският опит с приложението на α-липоева киселина. Танкова и сътр. изследват ефекта от приложението на α-липоева киселина в доза 600мг дневно за период от 2 месеца – 10-дневен интравенозен курс и 50-дневен перорален прием на медикамента, при лица с тежка диабетна невропатия и докладват подобряване, както на сензорната функция, така и на сърдечно-съдовата автономна функция [4, 5, 417, 418]. В друго свое проучване същият колектив установява благоприятен ефект от приложението на α-

липоева киселина и по отношение на диабетната краниална мононевропатия [6, 416]. Каменов и Христов и сътр. също докладват благоприятен ефект по отношение на болковата симптоматика от приложението на α-липоева киселина [1, 7, 8]. Приложението на комбинация от невротропните витамини от групата В също е с доказана ефективност [2, 3]

Тъй като с изключение на α-липоевата киселина всички използвани медикаменти попадат в групата на симптоматичното лечение, което не е свързано с възстановяване на невроналния дефицит, в процес на изследване са много нови потенциални агенти за лечението на диабетната автономна невропатия – еритропоетинови аналози, ангиотензин рецепторни блокери тип 2 и блокери на натриевите-канали [212].

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

В настоящото крос-секционно изследване са включени общо 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 глюкозния толеранс и 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/м2.

Таблица 4. 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) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) при участниците, при които е изследвана инсулинова секреция и инсулинова чувствителност.

	НмГТ	**НГГ**	**НГТ**	**НЗД тип 2**
брой	99	55	53	58
пол (мъже/жени)	34/65	24/31	15/38	31/27
възраст (години)	42.4±13.7	48.0±11.0	44.0±11.4	52.0±11.5
ИТМ (кг/м^2)	29.0±7.2	32.8±6.2	32.5±5.7	33.1±6.2

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

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.

Таблица 5. 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) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) при участниците, при които е изследван серумен васпин.

	НмГТ	**НГГ**	**НГТ**	**НЗД тип 2**
брой	74	37	37	37
пол (мъже/жени)	30/44	18/19	13/24	19/18
възраст (години)	44.4±13.7	46.1±9.9	45.2±10.3	49.0±9.1
ИТМ (кг/м^2)	29.0±6.5	32.8±6.0	31.5±5.3	33.5±5.8

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

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. На Таблица 6 и Таблица 7 са представени основните характеристики на участниците, при които е проведено електроневрографско изследване, при разделянето им в групи според глюкозния толеранс (Таблица 6) и наличието на метаболитен синдром (Таблица 7).

Таблица 6. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, възраст, индекс на телесна маса [ИТМ]) при лицата, при които е проведена електроневрография, в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет с ≤ 5 годишна давност.

	НмГТ	**Предиабет**	**НЗД тип 2**	**ЗД тип 2 с ≤ 5 годишна давност**
брой	11	35	35	20
пол (мъже/жени)	2/9	10/25	15/20	12/8
възраст (години)	46.1±15.0	51.8±13.2	55.4±10.6	53.4±11.8
ИТМ (kg/m^2)	27.0±6.5	29.7±5.6	30.2±4.8	32.0±5.7

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Таблица 7. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) при лицата, при които е проведена електроневрография, в групите според наличието на метаболитен синдром(МС)–с МС (МС+) и без МС (МС-)

	МС-	**МС+**
брой	29	72
пол (мъже/жени)	10/19	29/43
възраст (години)	49.0±14.4	54.2±11.3
ИТМ (кг/м^2)	26.0±5.0	31.7±4.9

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

В настоящото изследване е оценен дългосрочният ефект върху автономния тонус от системния (непрекъснат) перорален прием на 600 мг α-липоева киселина дневно в продължение на поне 5 години. На Таблица 8 са представени основните характеристики на участниците със захарен диабет тип 2 с различна давност, при които е оценен ефектът от приложението на алфа-липоева киселина.

Таблица 8. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст, индекс на телесна маса (ИТМ), HbA1c и давност на захарния диабет) в групите със захарен диабет тип 2 и диабетна полиневропатия според прилагането на терапия с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина +) и без терапия (α-липоева киселина-).

	α-липоева киселина-	**α-липоева киселина+**
брой	53	41
пол (мъже/жени)	28/25	18/23
възраст (години)	51.8±12.8	42.6±15.6
ИТМ (кг/м^2)	28.7±8.1	24.0±4.8
HbA1c (%)	8.5±2.0	9.5±2.0
давност (години)	10.5±7.8	9.4±6.1
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение		

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 настоящето 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

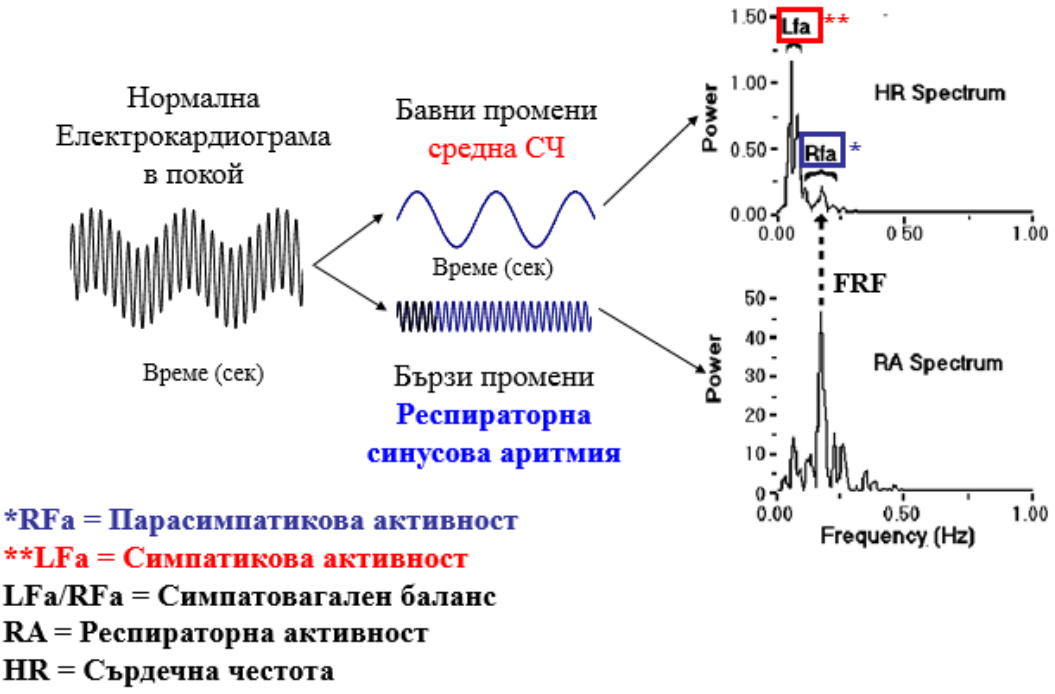
3. **Физикални методи**
   - измерване на артериалното налягане при стандартни условия - двукратно в седнало положение с ръчен сфингоманометър с 5-минутен интервал между отделните измервания
   - неврологичен статус – инспекция на кожата на стъпалата за наличие на суха кожа, фисури, хиперкератозни участъци, 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) [9, 123].
- оценка на функцията на автономната нервна система посредством ANS-3.0 мониторинговата система (ANSAR Medical Technologies, Inc., Philadelphia, PA, USA). На Фигура 3 е представена методиката, позволяваща едновременно, независимо и неинвазивно измерване на симпатиковата и парасимпатиковата активност.

Фигура 3. Модел на методиката за измерване на симпатиковата и парасимпатиковата активност посредством кардио-респираторна синхронизация (адаптирано от Colombo J, 2014).



Colombo et al. Clinical autonomic dysfunction: measurement, indications, therapies and outcomes, 2014.

В настоящото изследване са анализирани както времевите, така 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 [26, 286, 287]. Всички показатели са изчислени чрез прилагане на стандартните клинични тестове на Ewing [131, 133-135] 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 [328]. Спектралният анализ е фокусиран върху нискочестотната зона от спектъра в диапазона 0.04-0.15Hz [286, 287]. 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 [14]. 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 [27, 33, 34]. 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 [476].

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) [297]:

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

- Индекс на инсулинова секреция – индиректен хомеостатичен модел за оценка (HOMA) [297]:

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

8. Използвани определения и критерии

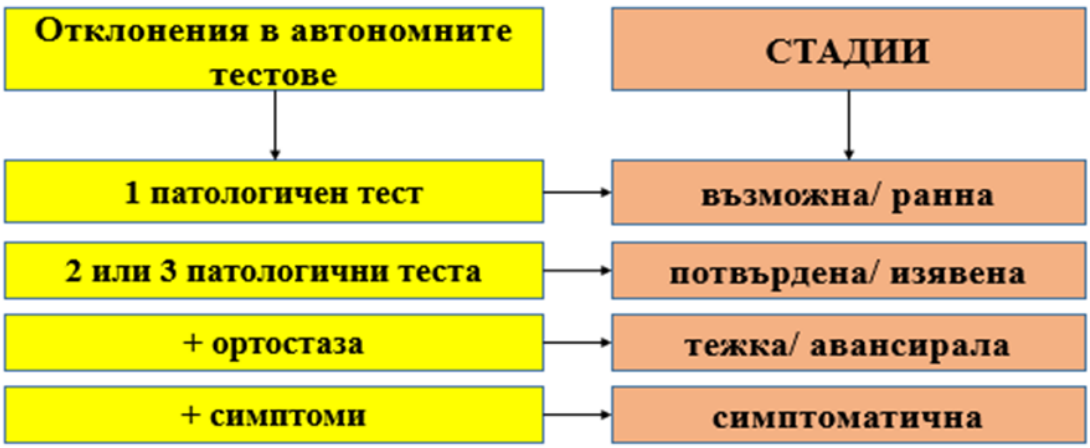
- Категории на глюкозния толеранс – определени са съгласно критериите на СЗО от 2006г. [471] са представени на Таблица 9.

Критерии на СЗО 2006г.	
	Ниво на плазмена глюкоза (mmol/l)
НмГТ	
на гладно на 120 минута в хода на ОГТТ	< 6.1 < 7.8
НГГ	
на гладно на 120 минута в хода на ОГТТ	6.1-6.9 < 7.8
НГТ	
на гладно на 120 минута в хода на ОГТТ	< 6.1 7.8-11.0
Захарен диабет	
на гладно на 120 минута в хода на ОГТТ	≥ 7.0 ≥ 11.1

- Метаболитен синдром - дефиниран е съгласно определението на Международната Диабетна Федерация от 2005г. [206] са представени на Таблица 10.

Критерии на IDF 2005г.	
Задължителен фактор	
Централно затлъстяване	Обиколка на талия за кавказката раса: • ≥ 94 см за мъже • ≥ 80 см за жени
Плюс наличие на 2 от следните 4 фактора	
Повишени триглицериди	≥ 1.7 mmol/l или прием на антилипемична терапия
Понижен HDL-холестерол	• < 1.03 mmol/l за мъже или прием на антилипемична терапия • < 1.29 mmol/l за жени или прием на антилипемична терапия
Повишено артериално налягане	систолно налягане ≥ 130 mmHg или диастолно налягане ≥ 85 mmHg или прием на антихипертензивна терапия
Повишена плазмена глюкоза на гладно	≥ 5.6 mmol/l или диагностициран захарен диабет

- стадии на сърдечно-съдова автономна дисфункция – определени са съгласно класификацията на Експертната група по диабетна невропатия от Торонто от 2011г. [396] са представени на Фигура 4.



Spallone et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27:639-53.

- степени на хронична сензо-моторна диабетна невропатия - определени са съгласно класификацията на Експертната група по диабетна невропатия от Торонто от 2010г. [423] са представени на Таблица 11.

Степен	Признаци	Симптоми	Отклонение в проводимостта
възможна	+	-	-
	-	+	-
вероятна	+	+	-
потвърдена	+	-	+
	-	+	+
субклинична	-	-	+
	-	-	невропатия на малките фибри

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

На Таблица 12, Таблица 13 и Таблица 14 са представени средни стойности и стандартно отклонение или медианата и разликата между горен и долен квартил на честотните променливите, характеризиращи симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой и в хода на клиничните тестове в групите съответно според наличието на метаболитен синдром, с различен глюкозен толеранс и в подгрупите с различен глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром.

Таблица 12. Нива на симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция) в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

	МС-	**МС+**
Сърдечна честота в покой	79.0±11.0	78.3±11.0
LFa в покой	2.18 (1.26-3.74)	1.24 (0.24-2.39)
RFa в покой	1.11 (0.53-2.65)	0.68 (0.30-1.58)
LFa проба дълбоко дишане	1.86 (0.94-3.12)	1.15 (0.60-2.28)
RFa проба дълбоко дишане	24.21 (10.19-46.78)	11.96 (3.99-27.20)
LFa проба Валсалва	24.66 (10.88-45.22)	20.66 (6.75-43.66)
RFa проба Валсалва	4.41 (1.53-8.26)	2.48 (1.06-5.80)
LFa след изправяне	2.71 (1.29-6.04)	1.33 (0.51-3.31)
RFa след изправяне	0.72 (0.33-1.70)	0.43 (0.21-0.93)

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.

Таблица 13. Нива на симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция) 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)

	НмГТ	**НГГ**
Сърдечна честота в покой	77.9±9.8	76.5±10.1
LFa в покой	2.20 (1.25-4.03)	2.10 (1.30-3.58)
RFa в покой	1.32 (0.54-2.68)	0.81 (0.31-1.59)
LFa проба дълбоко дишане	1.80 (0.97-3.12)	1.52 (0.66-2.76)
RFa проба дълбоко дишане	26.68 (10.52-49.64)	21.48 (5.80-46.51)
LFa проба Валсалва	26.27 (12.65-52.14)	21.32 (6.34-43.67)
RFa проба Валсалва	4.47 (1.82-8.12)	2.78 (1.39-7.06)
LFa след изправяне	3.11 (1.44-7.01)	1.71 (0.80-4.49)
RFa след изправяне	0.81 (0.29-1.73)	0.53 (0.18-1.12)
	НГТ	**НГГ+НГТ**
Сърдечна честота в покой	79.9±11.3	78.9±12.7
LFa в покой	1.39 (0.56-2.37)	1.09 (0.64-2.40)
RFa в покой	0.94 (0.43-3.33)	0.79 (0.42-1.64)
LFa проба дълбоко дишане	1.68 (0.82-2.85)	1.32 (0.65-1.93)
RFa проба дълбоко дишане	12.76 (4.19-27.81)	13.53 (4.68-26.04)
LFa проба Валсалва	26.06 (6.73-37.98)	15.46 (6.49-36.54)
RFa проба Валсалва	2.64 (1.45-7.12)	2.07 (0.86-5.93)
LFa след изправяне	1.47 (0.77-3.87)	1.21 (0.47-2.33)
RFa след изправяне	0.60 (0.30-1.35)	0.50 (0.26-1.04)
		НЗД тип 2
Сърдечна честота в покой		80.7±11.7
LFa в покой		0.91 (0.41-2.18)
RFa в покой		0.48 (0.27-1.01)
LFa проба дълбоко дишане		0.98 (0.45-2.50)
RFa проба дълбоко дишане		9.00 (3.31-25.03)
LFa проба Валсалва		17.85 (6.75-44.74)
RFa проба Валсалва		2.31 (0.76-5.27)
LFa след изправяне		1.05 (0.41-2.55)
RFa след изправяне		0.33 (0.18-0.69)

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.

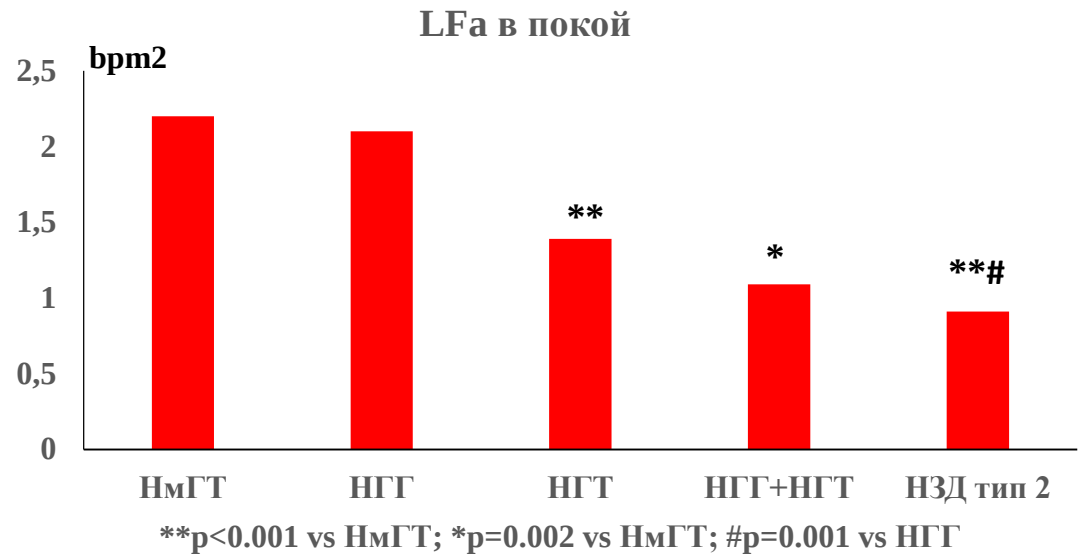
Таблица 14. Нива на симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция) в подгрупите според наличието на метаболитен синдром (МС): нормален глюкозен толеранс (НмГТ) с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС), нарушена 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**
LFa в покой	2.49 (1.66-4.27)	1.67 (0.89-2.87)
RFa в покой	1.53 (0.61-3.04)	1.29 (0.48-2.29)
LFa проба дълбоко дишане	2.15 (1.10-3.12)	1.67 (0.82-2.65)
RFa проба дълбоко дишане	29.48 (10.09-57.95)	22.63 (11.17-45.49)
LFa проба Валсалва	24.67 (10.82-46.26)	34.19 (14.68-56.26)
RFa проба Валсалва	4.37 (1.73-8.21)	4.59 (1.84-7.54)
LFa след изправяне	3.92 (1.52-7.78)	2.65 (1.03-4.42)
RFa след изправяне	0.94 (0.34-2.13)	0.75 (0.26-1.34)
	НГТ-МС	**НГТ+МС**
LFa в покой	2.15 (1.27-3.81)	1.20 (0.62-2.58)
RFa в покой	1.03 (0.53-3.12)	0.80 (0.38-1.66)
LFa проба дълбоко дишане	1.73 (0.99-2.51)	1.31 (0.63-2.33)
RFa проба дълбоко дишане	24.08 (13.96-44.58)	11.71 (3.97-25.48)
LFa проба Валсалва	23.75 (13.51-37.95)	15.13 (6.13-36.35)
RFa проба Валсалва	4.80 (1.57-9.74)	2.11 (0.95-5.16)
LFa след изправяне	1.85 (1.08-4.22)	1.17 (0.51-3.06)
RFa след изправяне	0.71 (0.36-1.57)	0.48 (0.26-1.06)
	НГГ-МС	**НГГ+МС**
LFa в покой	1.41 (0.75-2.33)	1.35 (0.48-.51)
RFa в покой	0.86 (0.47-1.77)	0.79 (0.29-1.61)
LFa проба дълбоко дишане	1.23 (0.55-3.19)	1.56 (0.75-2.69)
RFa проба дълбоко дишане	15.89 (6.03-33.60)	11.37 (3.01-27.20)
LFa проба Валсалва	24.62 (8.13-43.02)	21.28 (5.41-45.01)
RFa проба Валсалва	2.86 (1.39-6.89)	2.78 (1.28-7.21)
LFa след изправяне	1.73 (1.12-4.13)	1.33 (0.65-3.86)
RFa след изправяне	0.63 (0.29-1.22)	0.49 (0.18-1.12)
	НЗД тип 2-МС	**НЗД тип 2+МС**
LFa в покой	2.06 (0.56-3.31)	0.88 (0.39-1.99)
RFa в покой	0.49 (0.37-1.87)	0.47 (0.24-1.00)
LFa проба дълбоко дишане	2.88 (1.29-3.67)	0.83 (0.44-2.03)
RFa проба дълбоко дишане	25.82 (11.11-56.56)	7.12 (2.94-20.72)
LFa проба Валсалва	31.06 (6.78-52.70)	17.52 (6.70-40.35)
RFa проба Валсалва	8.26 (1.05-11.98)	2.28 (0.63-4.29)
LFa след изправяне	1.78 (0.53-7.03)	0.98 (0.40-2.25)
RFa след изправяне	0.39 (0.23-1.53)	0.31 (0.16-0.63)

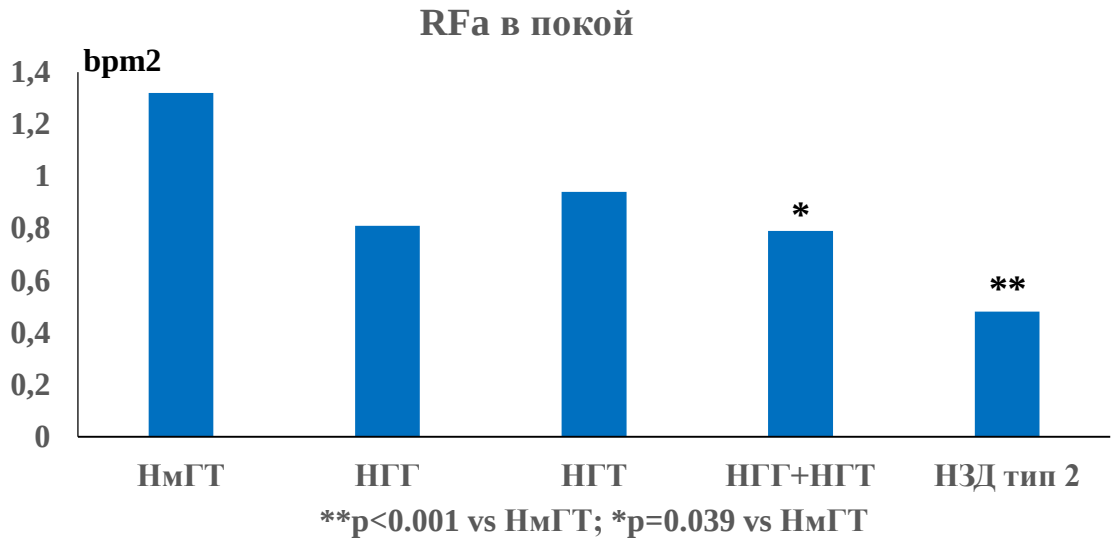
Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в честотните променливи за симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой между групите с различен глюкозен толеранс са представени съответно на Фигура 5 и Фигура 6.

Фигура 5. Симпатикова активност (LFa) в покой 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)

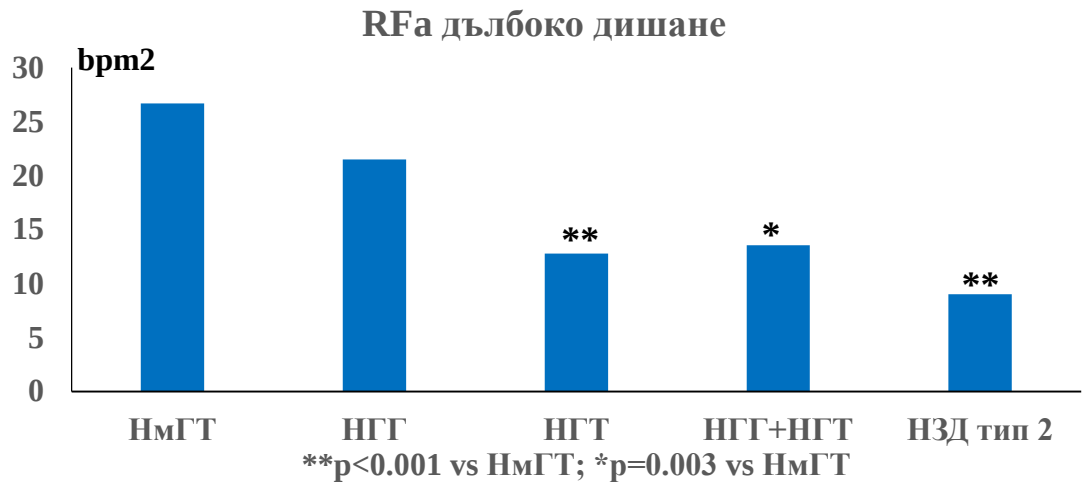


Фигура 6. Парасимпатикова активност (RFa) в покой в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

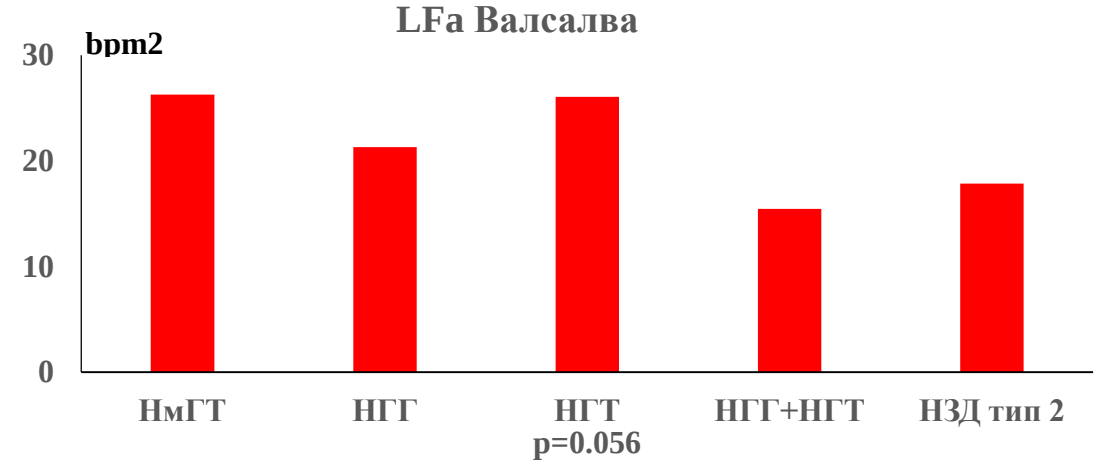


Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в честотните променливи за парасимпатиковата активност в хода на теста дълбоко дишане; симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста Валсалва; и симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста изправяне от седнала позиция между групите с различен глюкозен толеранс са представени съответно на Фигура 7, Фигура 8, Фигура 9, Фигура 10 и Фигура 11.

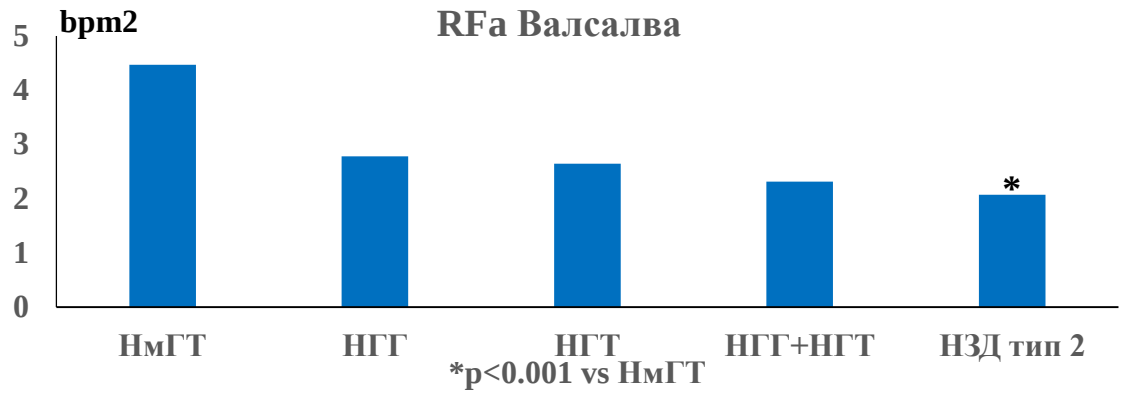
Фигура 7. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста дълбоко дишане в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



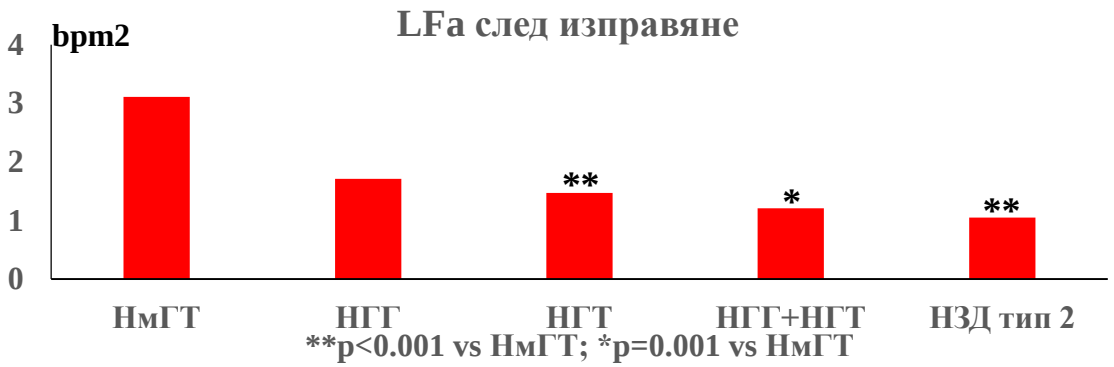
Фигура 8. Симпатикова активност (LFa) в хода на теста Валсалва в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



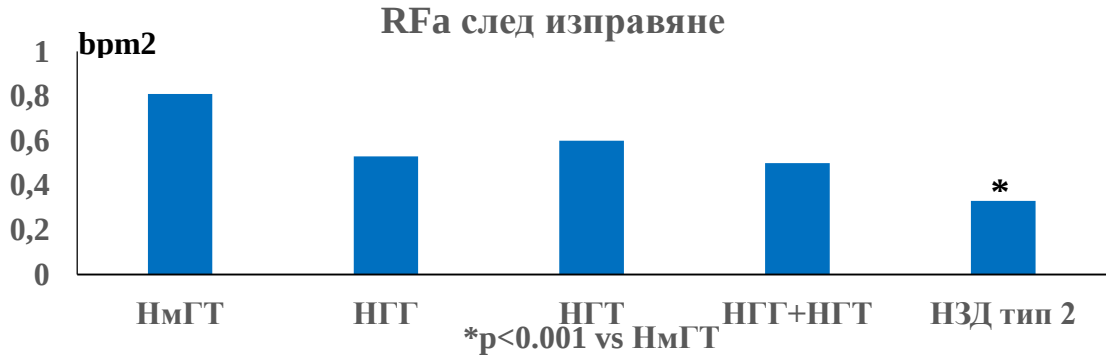
Фигура 9. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста Валсалва в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



Фигура 10. Симпатикова активност (LFa) след изправяне 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)

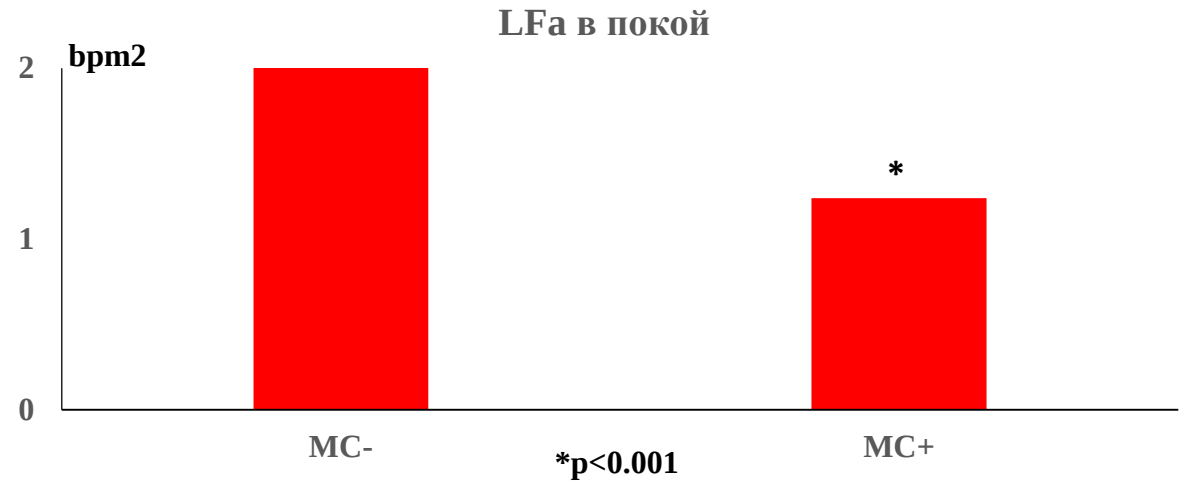


Фигура 11. Парасимпатикова активност (RFa) след изправяне в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

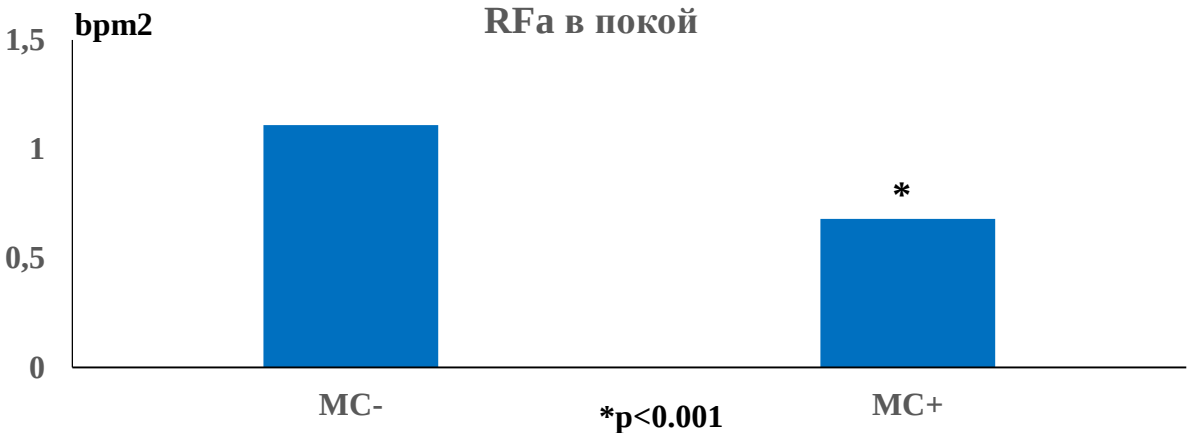


Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в честотните променливи за симпатикова и парасимпатиковата активност в покой между групите според наличието на метаболитен синдром са представени съответно на Фигура 12 и Фигура 13.

Фигура 12. Симпатикова активност (LFa) в покой в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

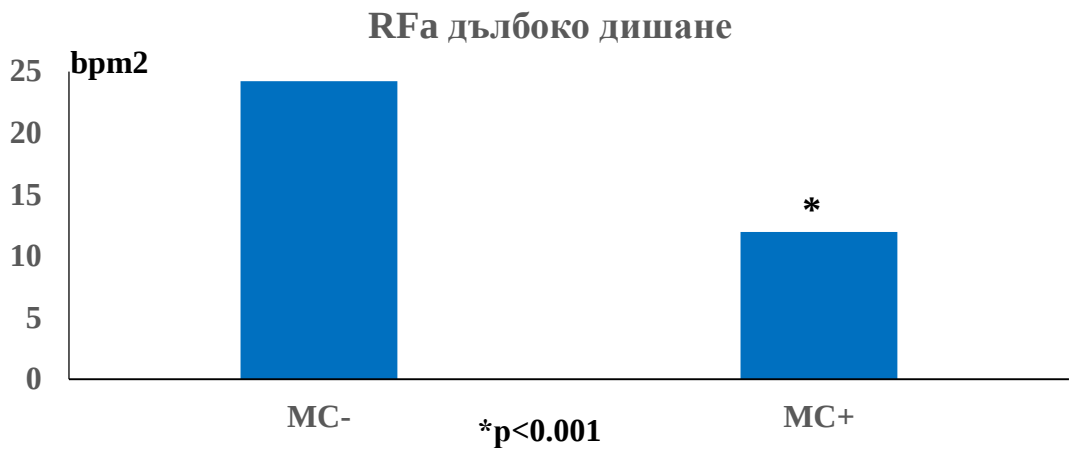


Фигура 13. Парасимпатикова активност (RFa) в покой в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

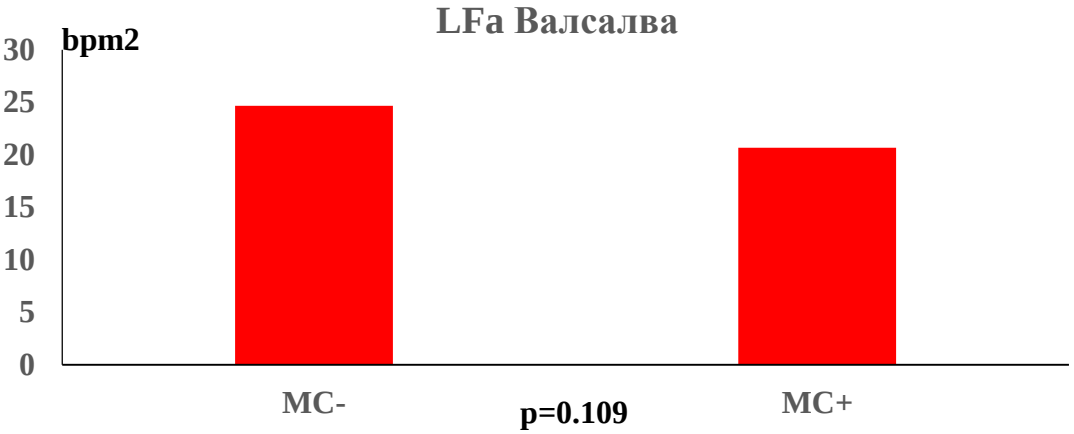


Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в честотните променливи за парасимпатиковата активност в хода на теста дълбоко дишане; симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста Валсалва; и симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста изправяне от седнала позиция между групите според наличието на метаболитен синдром са представени съответно на Фигура 14, Фигура 15, Фигура 16, Фигура 17 и Фигура 18.

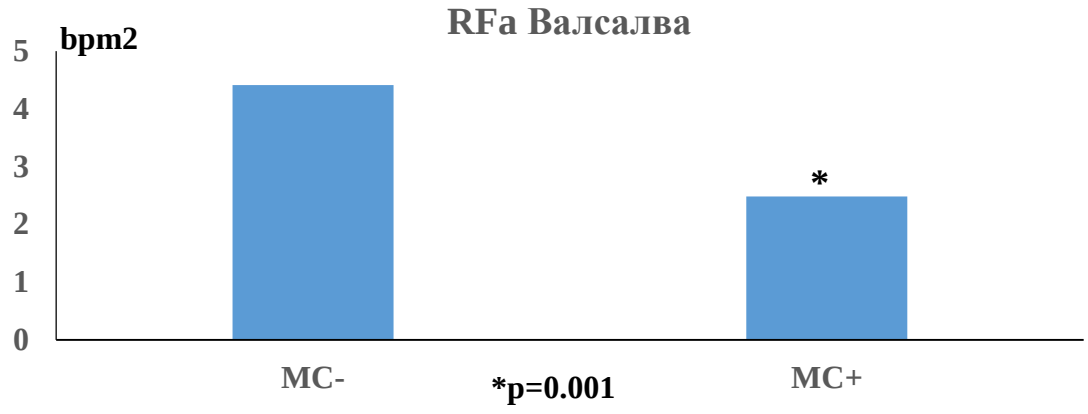
Фигура 14. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста дълбоко дишане в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



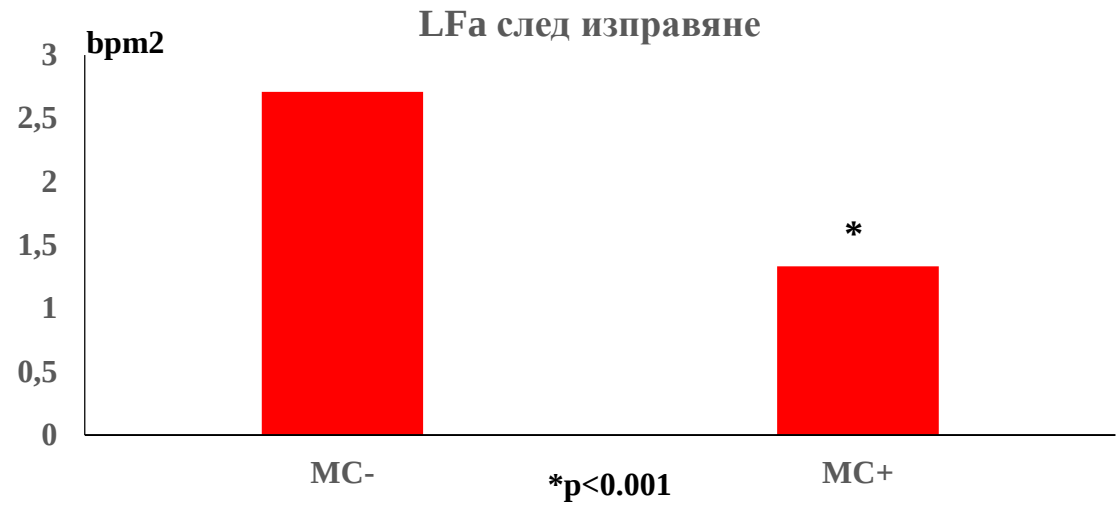
Фигура 15. Симпатикова активност (LFa) в хода на теста Валсалва в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



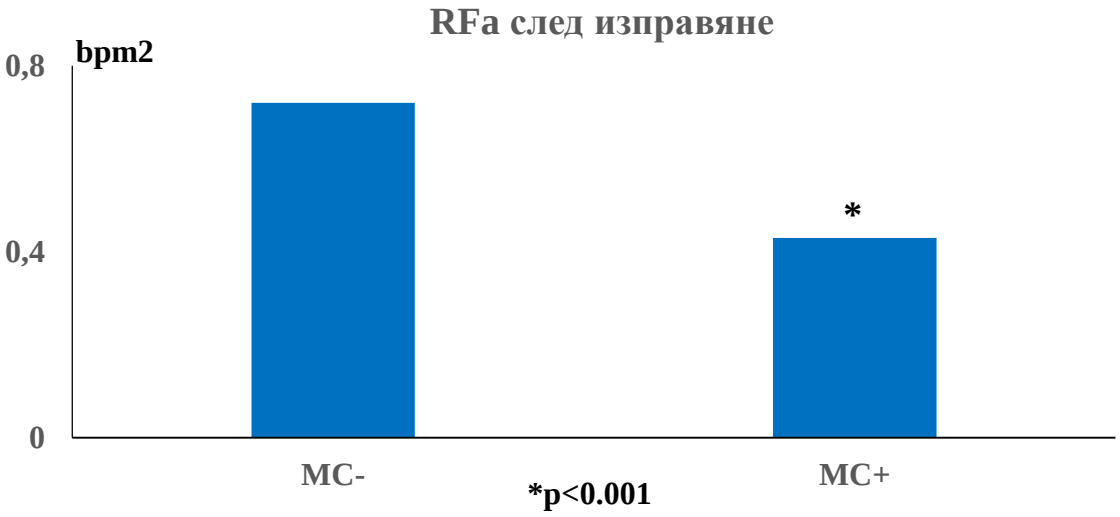
Фигура 16. Парасимпатикова активност (RFa) в хода на теста Валсалва в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



Фигура 17. Симпатикова активност (LFa) след изправяне в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

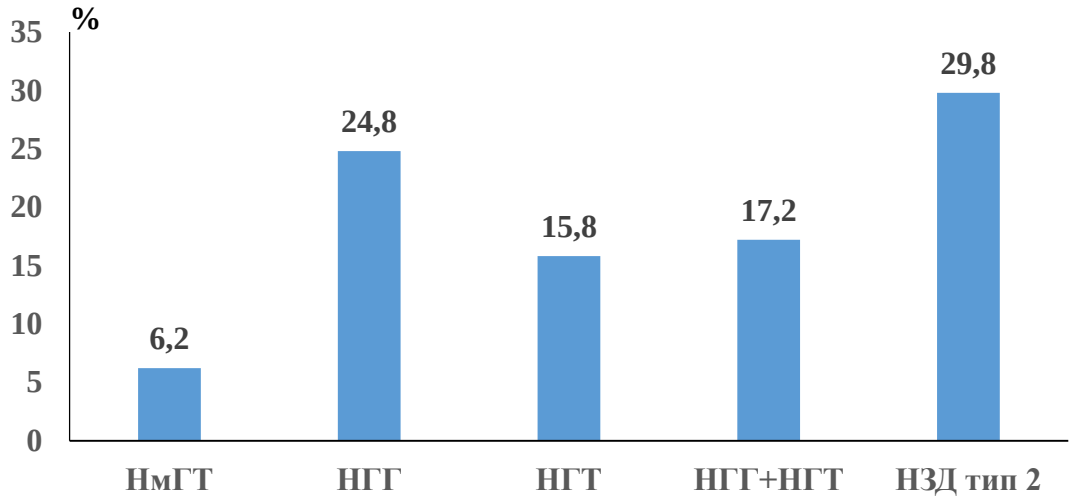


Фигура 18. Парасимпатикова активност (RFa) след изправяне в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

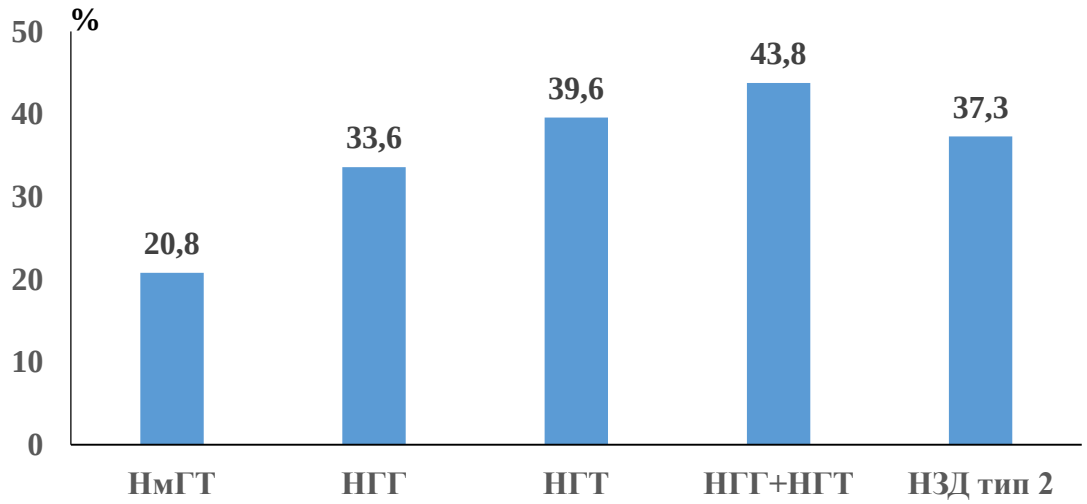


На Фигура 19, Фигура 20 и Фигура 21 е представена честотата съответно на патологичните клинични тестове дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция в групите с различен глюкозния толеранс.

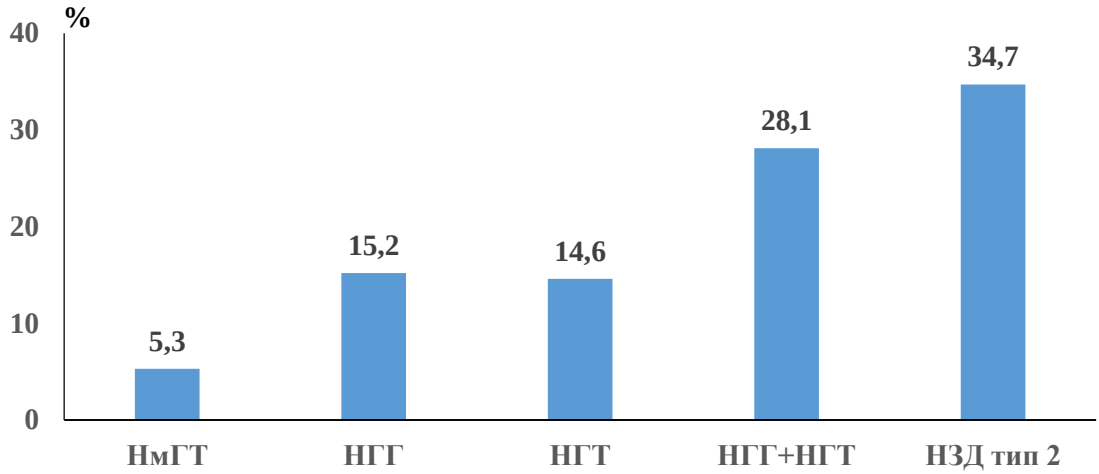
Фигура 19. Патологична проба дълбоко дишане (E/I Ratio) в % в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



Фигура 20. Патологична проба Валсалва (Valsalva Ratio) 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)

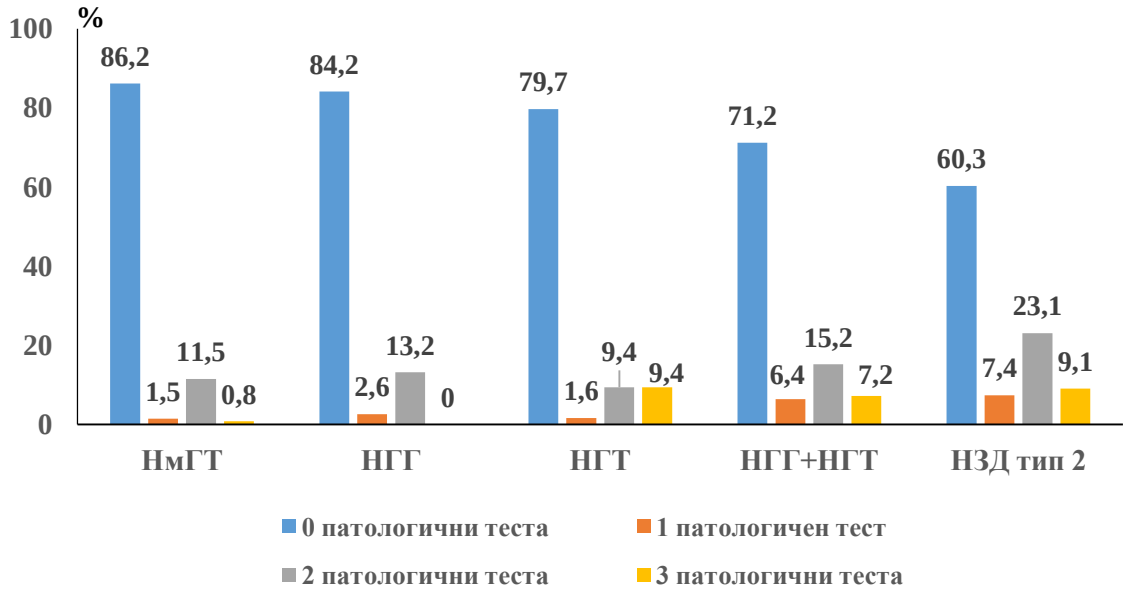


Фигура 21. Патологична ортостатична проба (30:15 Ratio) в % в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



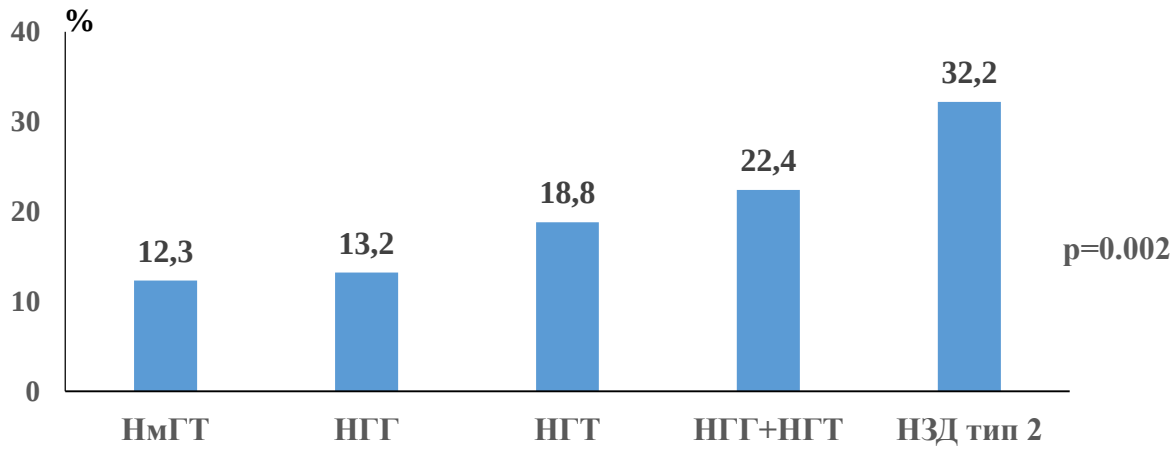
На Фигура 22 е представен броят на пагологични автономни проби в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 22. 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)



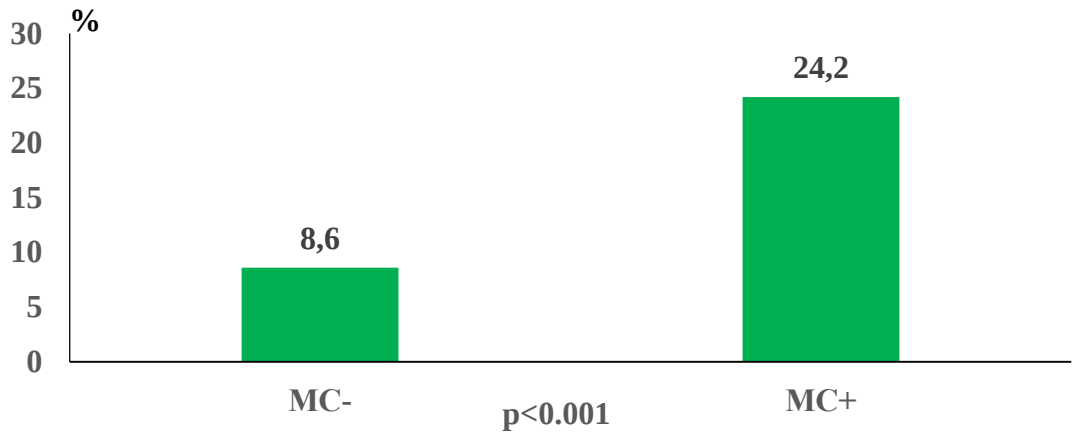
На Фигура 23 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 23. 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)

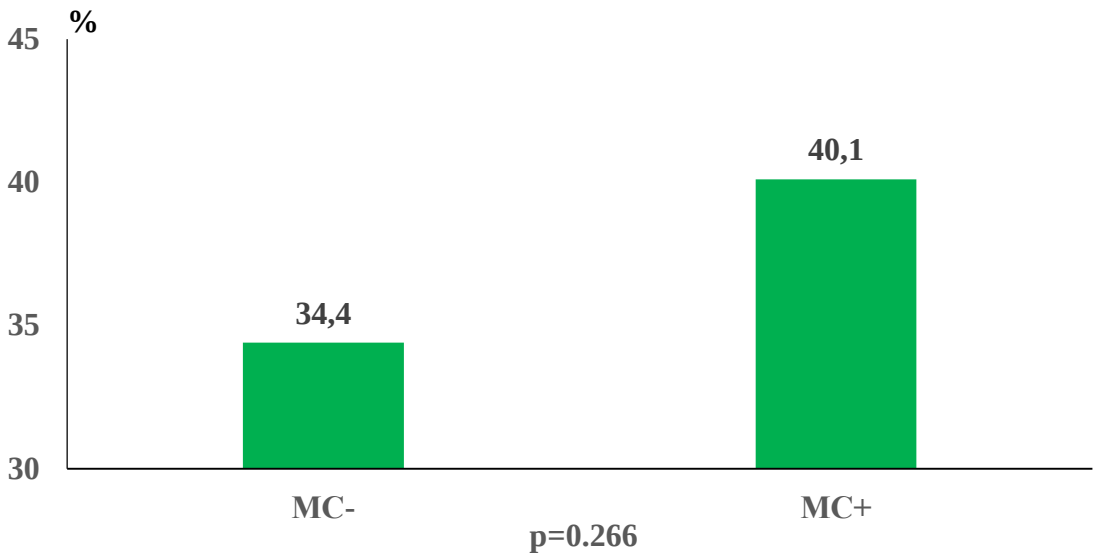


На Фигура 24, Фигура 25 и Фигура 26 е представена честотата съответно на патологичните клинични тестове дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция в групите според наличието на метаболитен синдром.

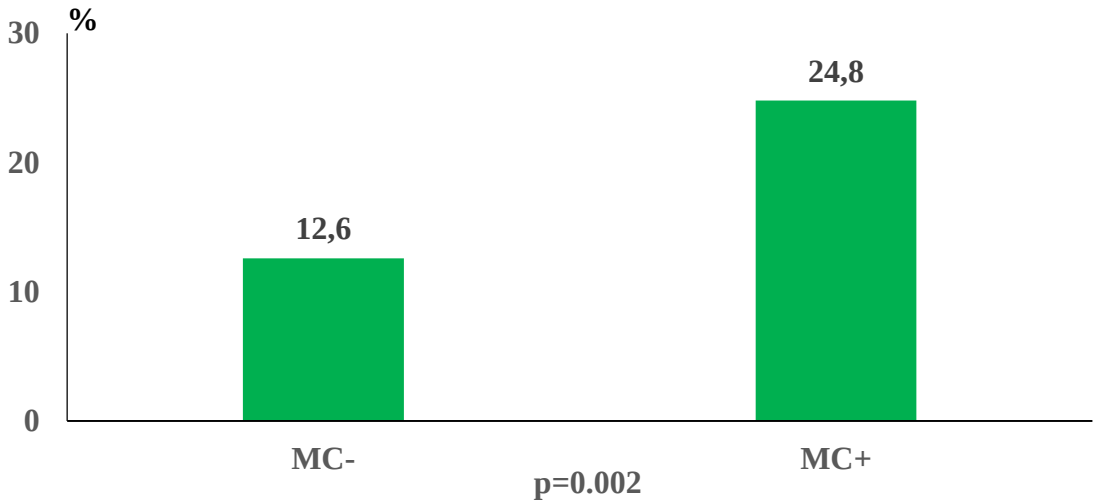
Фигура 24. Патологична проба дълбоко дишане (E/I Ratio) в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



Фигура 25. Патологична проба Валсалва (Valsalva Ratio) в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

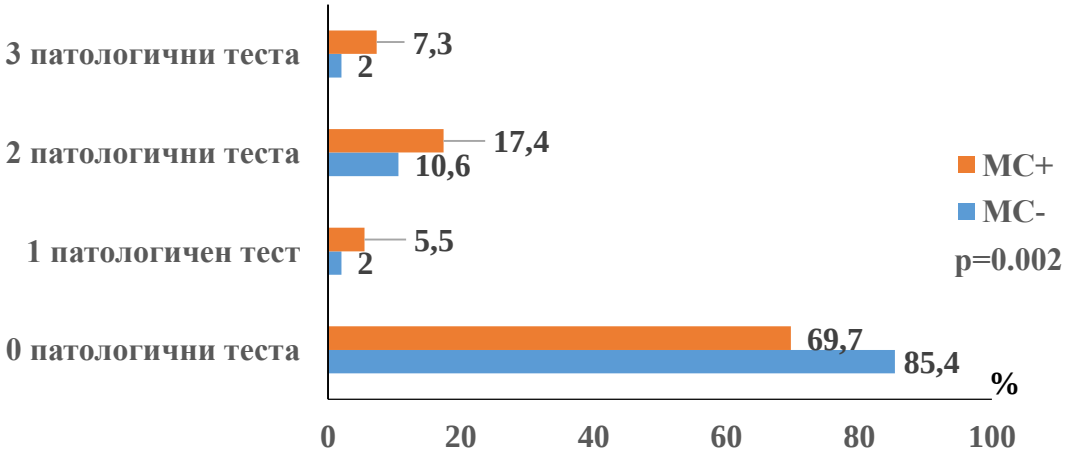


Фигура 26. Патологична ортостатична проба (30:15 Ratio) в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



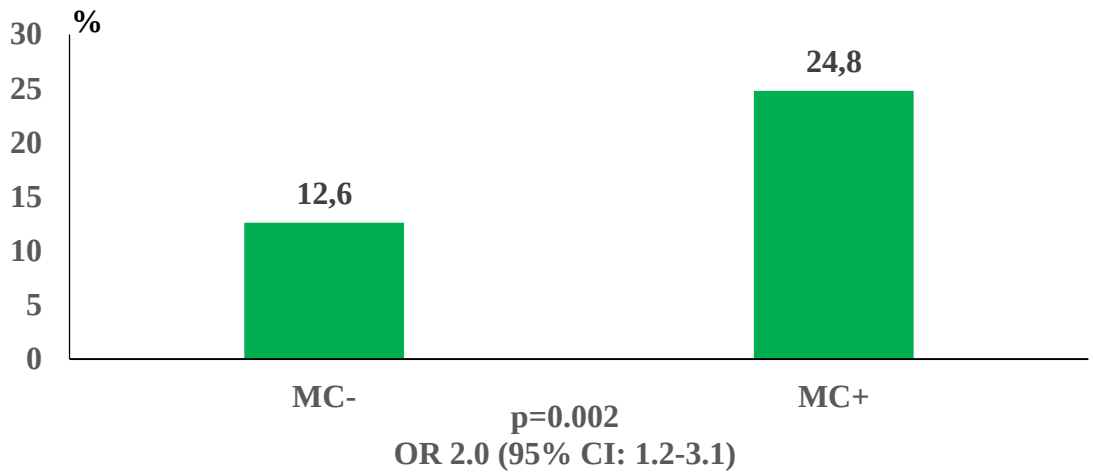
На Фигура 27 е представен броят на патологични автономни проби в групите според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 27. Брой патологични проби в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



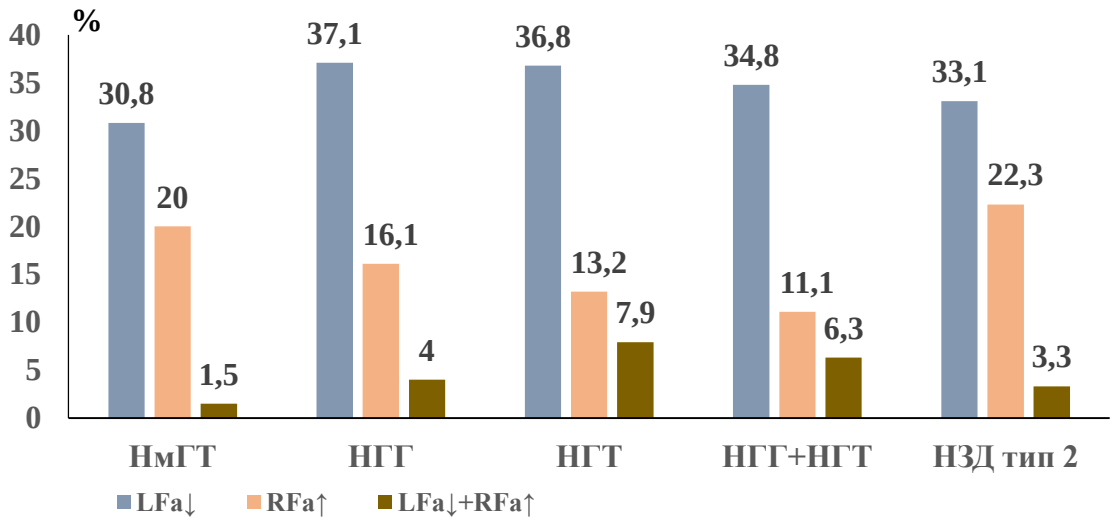
На Фигура 28 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в групите според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 28. Честота на сърдечно-съдовата автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

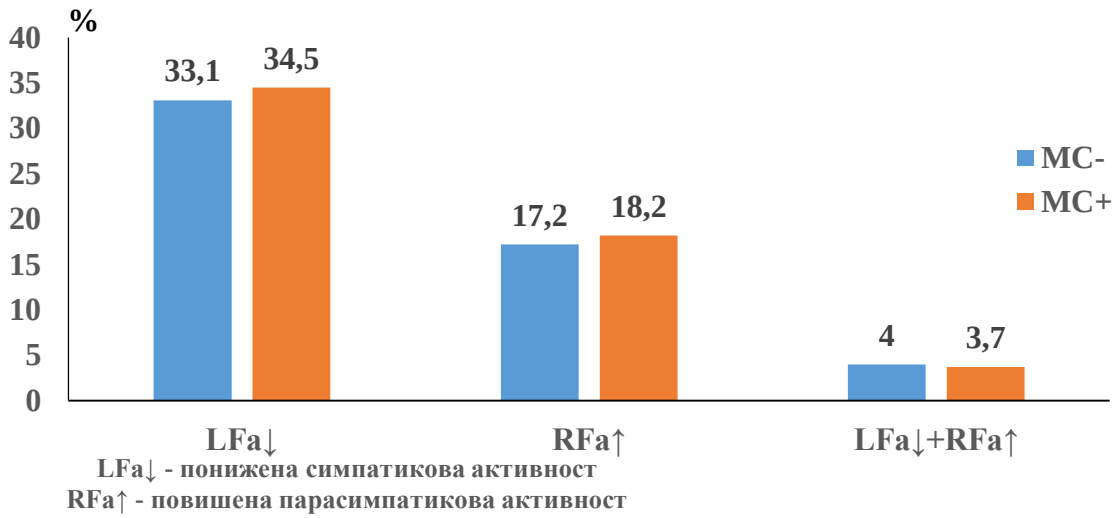


На Фигура 29 и Фигура 30 са представени нарушенията в симпато-вагалния баланс в групите с различен глюкозен толеранс (Фигура 29) и в групите според наличието на метаболитен синдром (Фигура 30).

Фигура 29. 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)

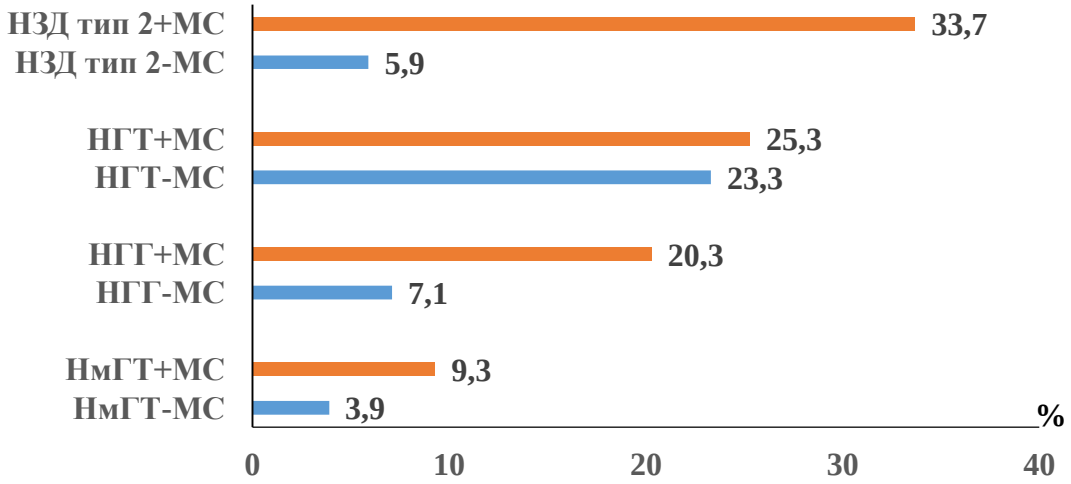


Фигура 30. Нарушен симпато-вагален баланс след изправяне в % в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

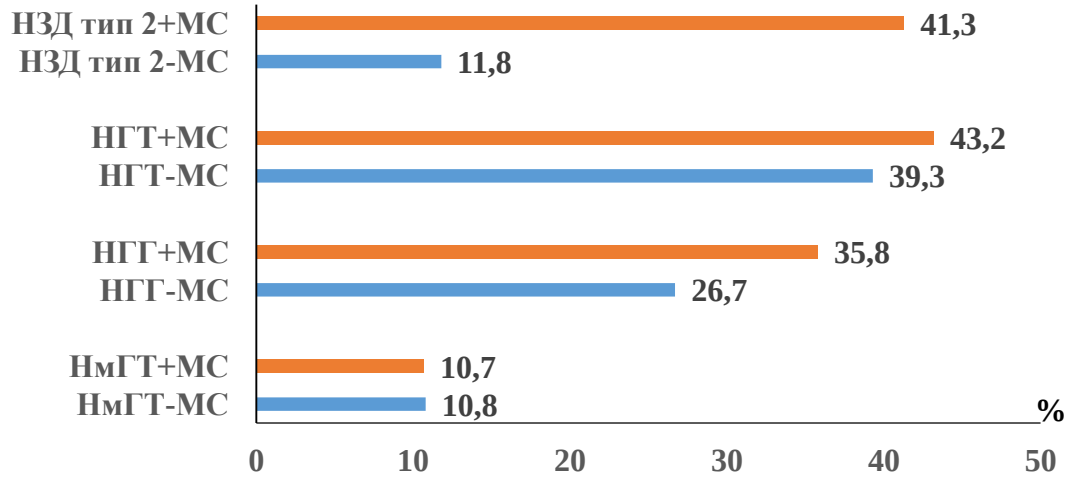


На Фигура 31, Фигура 32 и Фигура 33 е представена честотата съответно на патологичните клинични тестове дълбоко дишане, Валсалва и изправяне от седнала позиция в подгрупите с различен глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром.

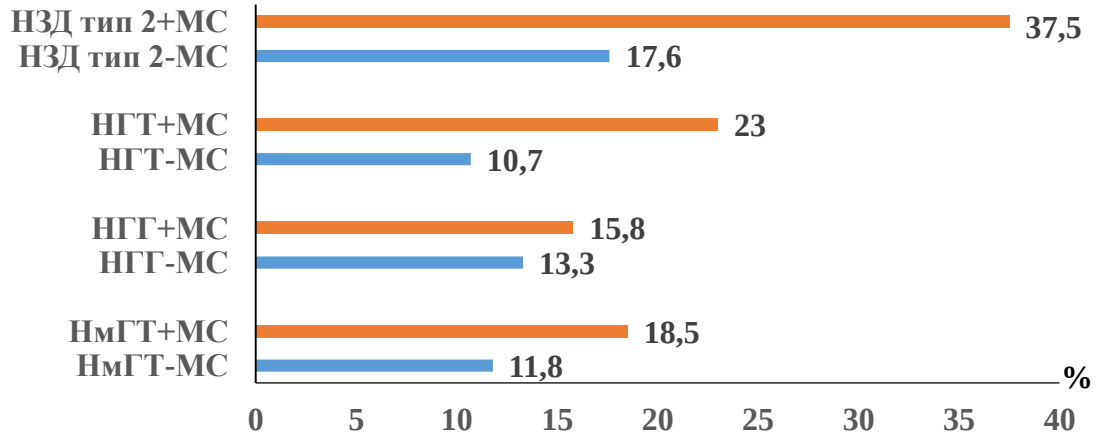
Фигура 31. Патологична проба дълбоко дишане в % в подгрупите според наличието на метаболитен синдром (МС): нормален глюкозен толеранс (НмГТ) с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС), нарушена гликемия на гладно (НГГ) с МС (НГГ+МС) и без МС (НГГ-МС), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) с МС (НГТ+МС) и без МС (НГТ-МС) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) с МС (НЗД тип 2+МС) и без МС (НЗД тип 2-МС)



Фигура 32. Патологична проба Валсалва (Valsalva Ratio) 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)

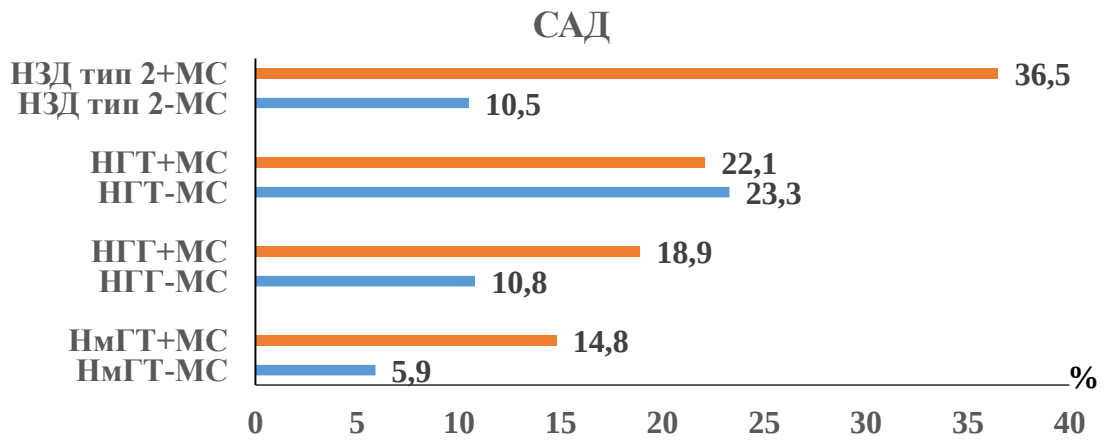


Фигура 33. Патологична ортостатична проба (30:15 Ratio) в % в подгрупите според наличието на метаболитен синдром (МС): нормален глюкозен толеранс (НмГТ) с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС), нарушена гликемия на гладно (НГГ) с МС (НГГ+МС) и без МС (НГГ-МС), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) с МС (НГТ+МС) 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)



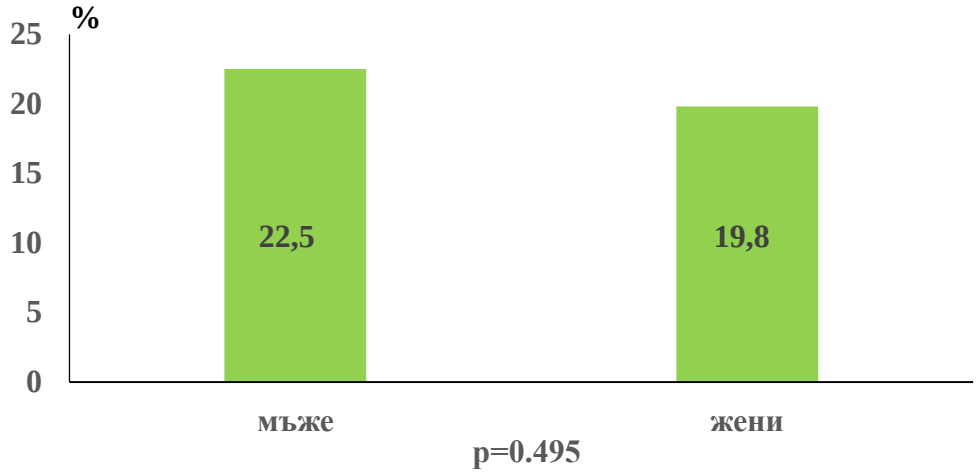
На Фигура 34 е представена честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция в подгрупите с различен глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром.

Фигура 34. 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)

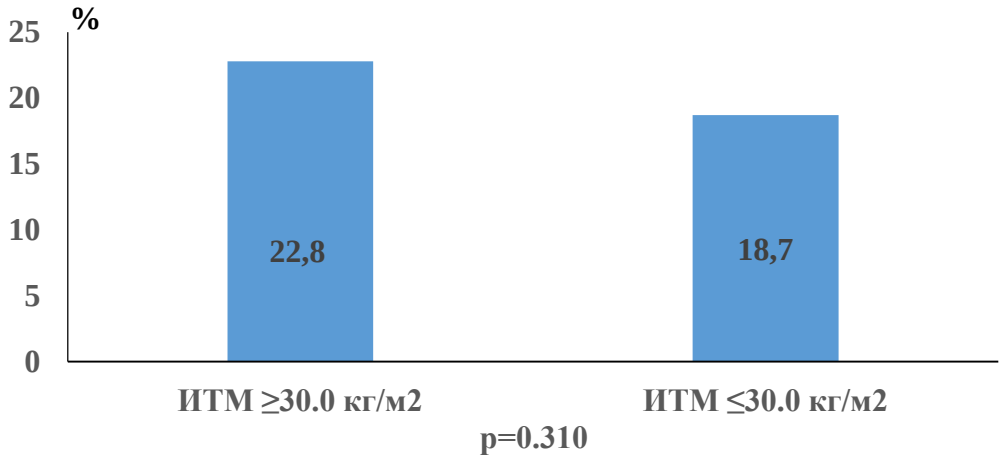


Честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция е оценена допълнително според пол, наличие на затлъстяване (ИТМ ≥ 30 кг/м^2), артериална хипертония, дислипидемия и нарушение в глюкозния толеранс. Резултатите от анализа на данните при мъже и жени са представени на Фигура 35, според наличието на затлъстяване на Фигура 36, според наличието на артериална хипертония на Фигура 37, според наличието на дислипидемия на Фигура 38 и според глюкозния толеранс на Фигура 39.

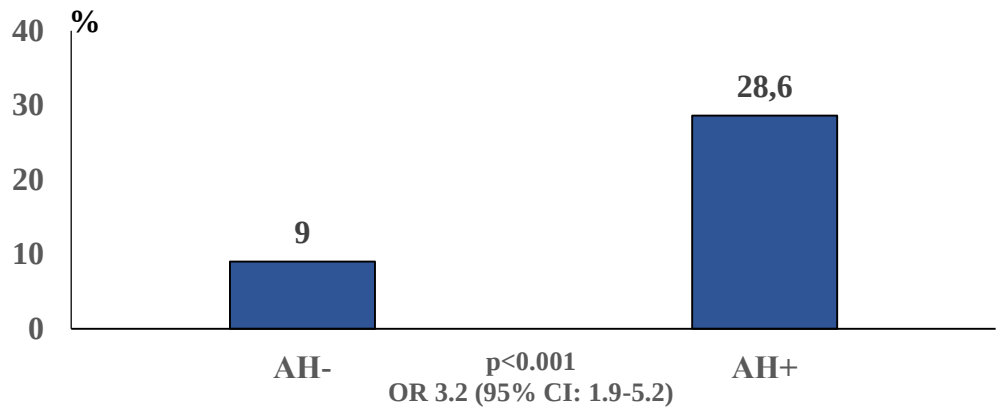
Фигура 35. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % при двата пола



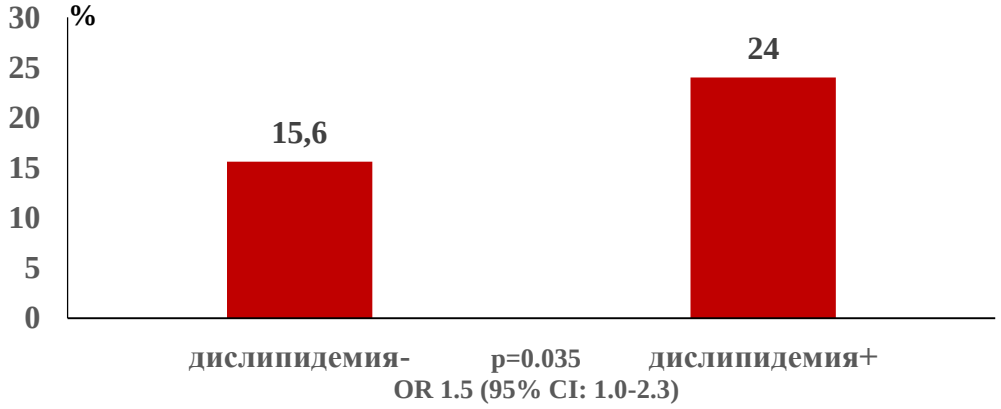
Фигура 36. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на затлъстяване – със затлъстяване (ИТМ ≥30.0 кг/м^2) и без затлъстяване (ИТМ ≤30.0 кг/м^2)



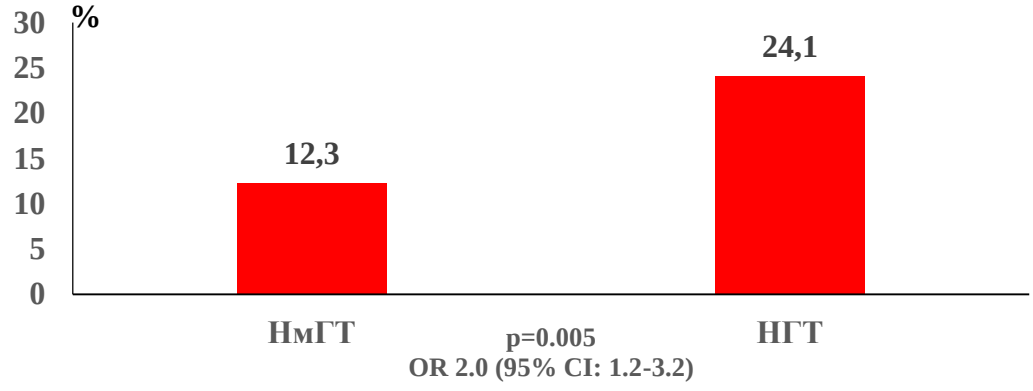
Фигура 37. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на артериална хипертония (АХ) – с АХ (АХ+) и без АХ (АХ-)



Фигура 38. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в % в групите според наличието на дислипидемия – с дислипидемия (дислипидемия+) и без дислипидемия (дислипидемия-)



Фигура 39. 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

На Таблица 15, Таблица 16, Таблица 17, Таблица 18 и Таблица 19 е представена взаимовръзката на антропометричните показатели и параметрите на автономния тонус в групите с различен глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (Таблица 15), нарушена гликемия на гладно (Таблица 16), нарушен глюкозен толеранс (Таблица 17), нарушена гликемия на гладно + нарушен глюкозен толеранс (Таблица 18) и новооткрит захарен диабет тип 2 (Таблица 19).

Таблица 15. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
НмГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.02	0.805	-0.01	0.886	-0.05	0.583	0.10	0.241
lnLFa в покой	**-0.25**	**0.005**	**-0.25**	**0.004**	**-0.39**	**<0.001**	**-0.29**	**0.001**
lnRFa в покой	-0.11	0.208	**-0.22**	**0.013**	**-0.33**	**<0.001**	-0.13	0.136
lnLFa/RFa в покой	-0.14	0.120	-0.01	0.973	-0.01	0.923	-0.15	0.080
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.10	0.278	-0.07	0.427	-0.14	0.120	-0.08	0.365
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.15	0.094	**-0.25**	**0.004**	**-0.28**	**0.002**	-0.15	0.085
lnLFa проба Валсалва	0.14	0.123	0.12	0.191	0.02	0.793	0.02	0.800
lnRFa проба Валсалва	-0.03	0.731	-0.08	0.394	**-0.19**	**0.030**	-0.16	0.079
lnLFa след изправяне	**-0.25**	**0.004**	**-0.25**	**0.010**	**-0.34**	**<0.001**	**-0.28**	**0.001**
lnRFa след изправяне	-0.13	0.152	-0.14	0.112	**-0.32**	**<0.001**	**-0.18**	**0.046**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.17	0.052	-0.12	0.183	-0.04	0.638	-0.14	0.105

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 16. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с нарушена гликемия на гладно (НГГ)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.09	0.309	0.08	0.390	0.05	0.597	0.07	0.422
lnLFa в покой	0.01	0.895	**-0.17**	**0.049**	-0.14	0.116	**-0.19**	**0.035**
lnRFa в покой	-0.11	0.239	**-0.18**	**0.046**	**-0.26**	**0.003**	**-0.26**	**0.004**
lnLFa/RFa в покой	0.16	0.067	0.17	0.061	**0.19**	**0.030**	0.13	0.142
lnLFa проба дълбоко дишане	0.05	0.578	-0.10	0.287	-0.12	0.173	-0.05	0.580
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.11	0.210	**-0.19**	**0.037**	**-0.28**	**0.001**	**-0.24**	**0.008**
lnLFa проба Валсалва	0.05	0.587	**-0.23**	**0.047**	-0.15	0.089	-0.13	0.142
lnRFa проба Валсалва	0.02	0.865	-0.07	0.410	**-0.18**	**0.049**	**-0.19**	**0.031**
lnLFa след изправяне	0.08	0.362	**-0.26**	**0.023**	-0.12	0.193	-0.15	0.095
lnRFa след изправяне	0.11	0.207	**-0.25**	**0.042**	-0.09	0.349	-0.05	0.574
lnLFa/RFa след изправяне	-0.04	0.667	-0.02	0.789	-0.06	0.484	-0.16	0.079

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 17. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.12	0.473	-0.14	0.419	-0.27	0.104	-0.13	0.444
lnLFa в покой	-0.06	0.715	**-0.27**	**0.022**	-0.31	0.055	-0.12	0.493
lnRFa в покой	-0.14	0.394	**-0.27**	**0.021**	**-0.34**	**0.035**	-0.07	0.673
lnLFa/RFa в покой	-0.14	0.406	0.04	0.812	0.15	0.356	-0.02	0.915
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.11	0.499	-0.16	0.333	-0.31	0.061	-0.05	0.755
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.16	0.335	**-0.30**	**0.048**	**-0.34**	**0.036**	-0.26	0.118
lnLFa проба Валсалва	-0.18	0.291	**-0.23**	**0.044**	**-0.30**	**0.044**	-0.24	0.155
lnRFa проба Валсалва	-0.14	0.395	**-0.20**	**0.036**	**-0.31**	**0.041**	-0.24	0.156
lnLFa след изправяне	-0.16	0.352	**-0.24**	**0.044**	**-0.39**	**0.015**	-0.26	0.121
lnRFa след изправяне	-0.24	0.145	**-0.29**	**0.031**	**-0.42**	**0.008**	-0.21	0.212
lnLFa/RFa след изправяне	0.12	0.481	0.07	0.667	0.05	0.774	-0.06	0.701

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 18. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (НГГ+НГТ)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
НГГ+НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.25**	**0.044**	0.09	0.482	0.12	0.361	0.19	0.143
lnLFa в покой	-0.12	0.330	**-0.35**	**0.037**	-0.27	0.072	-0.23	0.072
lnRFa в покой	-0.21	0.092	**-0.32**	**0.032**	**-0.39**	**0.002**	-0.22	0.077
lnLFa/RFa в покой	0.10	0.415	0.14	0.261	0.13	0.305	-0.01	0.932
lnLFa проба дълбоко дишане	0.06	0.652	0.08	0.523	-0.08	0.527	0.01	0.965
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.28**	**0.025**	**-0.26**	**0.046**	**-0.39**	**0.002**	-0.16	0.196
lnLFa проба Валсалва	-0.16	0.204	**-0.23**	**0.044**	**-0.26**	**0.038**	-0.04	0.758
lnRFa проба Валсалва	-0.08	0.512	-0.15	0.250	**-0.26**	**0.044**	-0.08	0.512
lnLFa след изправяне	0.03	0.793	**-0.26**	**0.010**	-0.08	0.552	-0.03	0.814
lnRFa след изправяне	-0.12	0.348	-0.01	0.917	**-0.24**	**0.047**	-0.21	0.105
lnLFa/RFa след изправяне	0.16	0.202	0.21	0.098	0.15	0.246	0.17	0.182

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 19. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
НЗД тип 2	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.07	0.449	-0.05	0.569	-0.12	0.182	-0.14	0.130
lnLFa в покой	-0.15	0.090	**-0.18**	**0.044**	**-0.30**	**0.001**	-0.28	0.138
lnRFa в покой	-0.03	0.736	**-0.29**	**0.029**	**-0.18**	**0.043**	-0.16	0.073
lnLFa/RFa в покой	-0.16	0.083	-0.13	0.161	**0.18**	**0.048**	-0.16	0.075
lnLFa проба дълбоко дишане	0.06	0.507	-0.06	0.493	**-0.17**	**0.049**	-0.12	0.183
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.07	0.456	-0.13	0.158	**-0.23**	**0.013**	-0.14	0.132
lnLFa проба Валсалва	-0.01	0.955	**-0.21**	**0.041**	-0.10	0.254	-0.08	0.365
lnRFa проба Валсалва	-0.05	0.594	**-0.26**	**0.049**	**-0.19**	**0.042**	-0.13	0.170
lnLFa след изправяне	-0.07	0.461	**-0.25**	**0.042**	**-0.20**	**0.026**	-0.05	0.626
lnRFa след изправяне	-0.02	0.855	-0.10	0.257	-0.12	0.199	-0.01	0.922
lnLFa/RFa след изправяне	-0.08	0.414	-0.10	0.294	-0.15	0.109	-0.05	0.585

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 20, Таблица 21, Таблица 22, Таблица 23 и Таблица 24 е представена взаимовръзката на систолното и диастолното артериално налягане и серумните липиди и параметрите на автономния тонус в групите с различен глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (Таблица 20), нарушена гликемия на гладно (Таблиза 21), нарушен глюкозен толеранс (Таблица 22), нарушена гликемия на гладно + нарушен глюкозен толеранс (Таблица 23) и новооткрит захарен диабет тип 2 (Таблица 24).

Таблица 20. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
НмГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.03	0.737	-0.01	0.986	-0.09	0.304	0.08	0.365	-0.11	0.203	-0.07	0.422
lnLFa в покой	**0.26**	**0.003**	-0.15	0.082	-0.13	0.148	0.01	0.877	-0.13	0.142	-0.04	0.691
lnRFa в покой	**-0.21**	**0.019**	**-0.19**	**0.034**	**-0.21**	**0.018**	0.04	0.658	**-0.21**	**0.017**	-0.08	0.399
lnLFa/RFa в покой	-0.03	0.740	0.07	0.434	0.13	0.143	-0.04	0.689	0.13	0.146	0.06	0.510
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.16	0.062	-0.01	0.927	-0.14	0.120	-0.06	0.547	-0.13	0.134	0.01	0.871
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.25**	**0.005**	-0.13	0.146	**-0.21**	**0.016**	0.03	0.730	**-0.23**	**0.009**	-0.04	0.650
lnLFa проба Валсалва	-0.15	0.083	0.02	0.839	**-0.18**	**0.037**	-0.13	0.141	-0.16	0.063	0.05	0.605
lnRFa проба Валсалва	**-0.24**	**0.006**	-0.06	0.516	**-0.22**	**0.014**	-0.07	0.445	**-0.21**	**0.019**	0.01	0.975
lnLFa след изправяне	**0.24**	**0.005**	-0.14	0.119	-0.16	0.067	0.04	0.689	-0.16	0.073	-0.10	0.248
lnRFa след изправяне	**-0.18**	**0.046**	-0.11	0.197	**-0.23**	**0.008**	-0.03	0.779	**-0.20**	**0.021**	-0.13	0.131
lnLFa/RFa след изправяне	-0.10	0.282	-0.03	0.706	0.09	0.318	0.08	0.383	0.05	0.549	0.04	0.677

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 21. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с нарушена гликемия на гладно (НГГ)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.25**	**0.005**	**0.23**	**0.010**	0.02	0.867	-0.06	0.483	0.03	0.776	0.04	0.638
lnLFa в покой	0.05	0.609	**0.25**	**0.005**	-0.01	0.939	-0.06	0.497	-0.01	0.994	0.08	0.352
lnRFa в покой	-0.03	0.748	**-0.35**	**0.001**	-0.08	0.372	-0.04	0.626	-0.05	0.596	-0.05	0.577
lnLFa/RFa в покой	0.10	0.290	0.10	0.253	0.10	0.258	-0.01	0.874	0.07	0.473	0.17	0.053
lnLFa проба дълбоко дишане	0.01	0.928	0.14	0.113	-0.11	0.238	-0.14	0.125	-0.05	0.619	-0.08	0.385
lnRFa проба дълбоко дишане	0.07	0.430	**-0.20**	**0.027**	-0.05	0.609	-0.05	0.589	-0.04	0.672	0.05	0.587
lnLFa проба Валсалва	0.08	0.395	**0.23**	**0.009**	-0.17	0.065	-0.11	0.222	-0.18	0.50	0.10	0.273
lnRFa проба Валсалва	0.05	0.593	**-0.23**	**0.010**	-0.14	0.119	-0.10	0.291	-0.13	0.162	0.06	0.516
lnLFa след изправяне	0.13	0.143	**0.22**	**0.014**	0.01	0.901	0.03	0.765	-0.01	0.932	0.07	0.449
lnRFa след изправяне	0.04	0.635	0.14	0.126	0.01	0.958	0.04	0.646	0.02	0.862	-0.01	0.986
lnLFa/RFa след изправяне	0.14	0.129	0.14	0.129	-0.01	0.978	-0.02	0.871	-0.05	0.614	0.10	0.265

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 22. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.12	0.473	0.11	0.518	-0.12	0.483	0.02	0.904	-0.16	0.352	0.01	0.940
lnLFa в покой	-0.20	0.234	0.14	0.397	**-0.39**	**0.015**	-0.30	0.070	-0.27	0.106	-0.19	0.243
lnRFa в покой	-0.30	0.073	0.09	0.600	**-0.34**	**0.040**	-0.02	0.905	-0.24	0.160	**-0.34**	**0.035**
lnLFa/RFa в покой	0.21	0.203	**0.23**	**0.042**	0.05	0.790	-0.29	0.081	0.04	0.831	0.27	0.098
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.15	0.358	0.08	0.643	**-0.37**	**0.021**	-0.20	0.221	-0.25	0.139	-0.27	0.101
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.16	0.333	**-0.26**	**0.019**	-0.24	0.149	-0.19	0.248	-0.14	0.430	-0.17	0.299
lnLFa проба Валсалва	-0.15	0.380	**0.26**	**0.015**	-0.10	0.539	-0.13	0.436	-0.04	0.834	-0.09	-.593
lnRFa проба Валсалва	-0.15	0.378	-0.01	0.982	-0.12	0.474	-0.13	0.436	-0.02	0.912	-0.24	0.156
lnLFa след изправяне	-0.23	0.173	0.05	0.770	-0.28	0.085	-0.22	0.184	-0.13	0.441	-0.27	0.097
lnRFa след изправяне	-0.19	0.262	**0.25**	**0.032**	-0.19	0.250	0.04	0.837	-0.15	0.396	-0.22	0.180
lnLFa/RFa след изправяне	-0.05	0.769	0.01	0.998	-0.12	0.471	**-0.34**	**0.038**	0.02	0.914	-0.07	0.687

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 23. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (НГГ+НГТ)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
НГГ+НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.06	0.627	0.21	0.092	-0.17	0.186	-0.24	0.062	-0.25	0.055	**0.31**	**0.013**
lnLFa в покой	-0.01	0.994	**0.20**	**0.045**	0.01	0.997	-0.12	0.335	-0.03	0.815	-0.02	0.889
lnRFa в покой	-0.14	0.279	**-0.21**	**0.047**	-0.05	0.711	0.04	0.766	-0.02	0.862	-0.19	0.126
lnLFa/RFa в покой	0.16	0.202	**0.37**	**0.003**	0.06	0.649	-0.20	0.118	-0.01	0.943	0.22	0.088
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.05	0.704	0.09	0.496	0.18	0.157	-0.17	0.178	0.15	0.238	0.13	0.310
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.16	0.220	0.02	0.858	-0.01	0.950	0.05	0.682	0.07	0.602	-0.24	0.059
lnLFa проба Валсалва	0.01	0.988	0.13	0.324	0.09	0.483	0.08	0.527	0.07	0.601	-0.12	0.350
lnRFa проба Валсалва	-0.01	0.983	0.12	0.369	-0.02	0.905	0.10	0.441	-0.12	0.365	-0.08	0.556
lnLFa след изправяне	0.07	0.609	**0.24**	**0.046**	0.11	0.410	**-0.25**	**0.047**	0.21	0.113	0.01	0.969
lnRFa след изправяне	-0.04	0.741	**-0.24**	**0.040**	0.07	0.611	0.01	0.982	0.14	0.278	-0.14	0.291
lnLFa/RFa след изправяне	0.13	0.325	**0.34**	**0.007**	0.07	0.608	**-0.32**	**0.013**	0.12	0.382	0.15	0.258

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 24. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с новооткрит захарен диабет (НЗД тип 2)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
НЗД тип 2	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.13	0.155	**0.33**	**<0.001**	0.04	0.649	-0.01	0.906	-0.02	0.846	0.07	0.477
lnLFa в покой	-0.14	0.138	0.14	0.118	-0.01	0.888	**-0.23**	**0.010**	0.02	0.877	0.05	0.624
lnRFa в покой	-0.15	0.107	-0.01	0.965	-0.04	0.655	**-0.18**	**0.048**	-0.06	0.519	0.14	0.140
lnLFa/RFa в покой	0.01	0.984	**0.19**	**0.037**	0.03	0.745	-0.09	0.326	0.09	0.348	-0.10	0.276
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.01	0.947	**0.27**	**0.003**	-0.12	0.204	-0.16	0.079	-0.11	0.264	-0.03	0.775
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.12	0.190	**-0.21**	**0.021**	-0.08	0.358	**-0.22**	**0.013**	-0.08	0.390	**-0.22**	**0.013**
lnLFa проба Валсалва	-0.03	0.762	**0.20**	**0.026**	-0.04	0.686	**-0.23**	**0.013**	-0.01	0.892	0.04	0.694
lnRFa проба Валсалва	-0.07	0.477	-0.14	0.118	-0.15	0.092	**-0.22**	**0.017**	-0.14	0.153	0.01	0.875
lnLFa след изправяне	-0.08	0.415	**0.26**	**0.047**	-0.05	0.579	-0.06	0.494	0.01	0.925	0.06	0.519
lnRFa след изправяне	-0.05	0.615	-0.05	0.599	0.06	0.509	0.03	0.765	0.01	0.964	0.07	0.466
lnLFa/RFa след изправяне	-0.06	0.546	0.17	0.067	0.01	0.979	-0.12	0.201	0.01	0.928	0.01	0.953

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 25, Таблица 26, Таблица 27, Таблица 28 и Таблица 29 е представена взаимовръзката на гликемичните показатели и параметрите на автономния тонус в групите с различен глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (Таблица 25), нарушена гликемия на гладно (Таблиза 26), нарушен глюкозен толеранс (Таблица 27), нарушена гликемия на гладно + нарушен глюкозен толеранс (Таблица 28) и новооткрит захарен диабет тип 2 (Таблица 29).

Таблица 25. 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 гликемичните показатели в групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
НмГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.10	0.284	0.03	0.707	0.06	0.506	-0.15	0.091
lnLFa в покой	**-0.22**	**0.013**	-0.06	0.497	**-0.22**	**0.014**	**-0.38**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.21**	**0.017**	-0.03	0.706	**-0.28**	**0.001**	**-0.37**	**<0.001**
lnLFa/RFa в покой	0.03	0.765	-0.03	0.780	0.12	0.171	0.04	0.623
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.330	-0.03	0.755	-0.13	0.129	**-0.28**	**0.002**
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.297	-0.13	0.154	**-0.34**	**<0.001**	**-0.29**	**0.001**
lnLFa проба Валсалва	0.03	0.766	-0.12	0.179	-0.12	0.177	**-0.30**	**0.001**
lnRFa проба Валсалва	0.01	0.887	-0.05	0.557	**-0.31**	**<0.001**	**-0.37**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.18**	**0.044**	-0.09	0.287	**-0.19**	**0.031**	**-0.41**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	-0.14	0.105	-0.06	0.476	**-0.25**	**0.004**	**-0.38**	**<0.001**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.05	0.557	-0.04	0.631	0.07	0.426	-0.05	0.581

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 26. 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 гликемичните показатели в групата с нарушена гликемия на гладно (НГГ)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.01	0.877	-0.11	0.218	-0.03	0.757	-0.01	0.989
lnLFa в покой	**-0.27**	**0.003**	**-0.21**	**0.020**	**-0.18**	**0.045**	**-0.18**	**0.045**
lnRFa в покой	-0.14	0.119	**-0.23**	**0.043**	**-0.22**	**0.013**	**-0.18**	**0.045**
lnLFa/RFa в покой	-0.13	0.140	**0.28**	**0.031**	0.09	0.329	0.03	0.755
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.11	0.218	-0.16	0.070	-0.12	0.194	**-0.22**	**0.016**
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.10	0.257	**-0.33**	**0.027**	**-0.29**	**0.001**	**-0.29**	**0.001**
lnLFa проба Валсалва	-0.14	0.109	**-0.38**	**0.005**	**-0.20**	**0.028**	-0.16	0.068
lnRFa проба Валсалва	-0.13	0.166	-0.17	0.60	**-0.23**	**0.011**	-0.14	0.129
lnLFa след изправяне	**-0.22**	**0.016**	**-0.20**	**0.027**	-0.14	0.125	**-0.22**	**0.015**
lnRFa след изправяне	**-0.18**	**0.047**	**-0.45**	**0.004**	-0.12	0.202	**-0.22**	**0.014**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.08	0.399	-0.09	0.338	-0.05	0.551	-0.04	0.688

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 27. 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 гликемичните показатели в групата с нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.15	0.360	0.02	0.887	-0.12	0.491	-0.13	0.428
lnLFa в покой	-0.30	0.064	**-0.30**	**0.036**	**-0.33**	**0.038**	**-0.45**	**0.005**
lnRFa в покой	-0.22	0.185	**-0.31**	**0.036**	-0.08	0.637	**-0.42**	**0.010**
lnLFa/RFa в покой	-0.01	0.966	**0.33**	**0.033**	-0.13	0.427	0.12	0.479
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.33**	**0.043**	0.15	0.380	**-0.29**	**0.042**	-0.26	0.119
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.13	0.244	0.05	0.786	**-0.23**	**0.042**	**-0.37**	**0.025**
lnLFa проба Валсалва	-0.09	0.610	-0.14	0.410	-0.13	0.456	**-0.45**	**0.005**
lnRFa проба Валсалва	-0.19	0.263	-0.13	0.442	-0.20	0.237	**-0.53**	**0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.39**	**0.014**	**-0.33**	**0.047**	**-0.32**	**0.049**	**-0.52**	**0.001**
lnRFa след изправяне	-0.24	0.152	**-0.39**	**0.035**	**-0.35**	**0.033**	**-0.51**	**0.001**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.20	0.222	**0.43**	**0.006**	0.04	0.826	0.01	0.999

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 28. 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 гликемичните показатели в групата с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (НГГ+НГТ)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
НГГ+НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.01	0.995	0.15	0.243	-0.03	0.831	-0.06	0.629
lnLFa в покой	0.10	0.427	-0.02	0.896	**-0.29**	**0.022**	**-0.36**	**0.004**
lnRFa в покой	0.04	0.744	**-0.32**	**0.028**	**-0.29**	**0.022**	**-0.36**	**0.004**
lnLFa/RFa в покой	0.07	0.567	-0.13	0.303	-0.01	0.954	-0.02	0.886
lnLFa проба дълбоко дишане	0.01	0.926	**-0.26**	**0.034**	-0.09	0.485	-0.20	0.114
lnRFa проба дълбоко дишане	0.10	0.437	**-0.27**	**0.039**	-0.14	0.278	**-0.29**	**0.019**
lnLFa проба Валсалва	0.07	0.601	**-0.20**	**0.041**	-0.06	0.628	**-0.33**	**0.009**
lnRFa проба Валсалва	0.09	0.509	0.04	0.768	-0.12	0.358	**-0.40**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	0.17	0.190	-0.13	0.318	**-0.28**	**0.032**	**-0.38**	**0.003**
lnRFa след изправяне	0.02	0.883	**-0.21**	**0.038**	**-0.29**	**0.039**	**-0.34**	**0.006**
lnLFa/RFa след изправяне	0.19	0.145	0.05	0.722	-0.05	0.677	-0.12	0.346

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 29. 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 гликемичните показатели в групата с новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
НЗД тип 2	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.15	0.096	-0.01	0.950	0.17	0.067	0.05	0.607
lnLFa в покой	0.04	0.670	**-0.44**	**0.011**	**-0.24**	**0.040**	**-0.37**	**0.031**
lnRFa в покой	-0.01	0.944	**-0.26**	**0.023**	**-0.31**	**0.028**	**-0.35**	**0.018**
lnLFa/RFa в покой	0.06	0.526	**0.34**	**0.033**	0.16	0.087	-0.04	0.668
lnLFa проба дълбоко дишане	0.13	0.168	-0.10	0.409	**-0.22**	**0.018**	-0.15	0.112
lnRFa проба дълбоко дишане	0.10	0.297	0.06	0.628	**-0.21**	**0.024**	**-0.28**	**0.047**
lnLFa проба Валсалва	0.08	0.378	**-0.31**	**0.033**	**-0.27**	**0.032**	-0.11	0.272
lnRFa проба Валсалва	0.06	0.514	-0.06	0.602	-0.14	0.118	-0.17	0.085
lnLFa след изправяне	0.04	0.655	**-0.22**	**0.023**	-0.10	0.270	**-0.25**	**0.036**
lnRFa след изправяне	-0.01	0.915	**-0.29**	**0.013**	**-0.35**	**0.028**	**-0.24**	**0.043**
lnLFa/RFa след изправяне	0.07	0.467	0.14	0.233	0.08	0.398	-0.05	0.613

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 30, Таблица 31, Таблица 32, Таблица 33 и Таблица 34 е представена взаимовръзката между възрастта, QTc интервалът, hsCRP и отношението албумин:креатинин и параметрите на автономния тонус в групите с различен глюкозен толеранс - нормален глюкозен толеранс (Таблица 30), нарушена гликемия на гладно (Таблиза 31), нарушен глюкозен толеранс (Таблица 32), нарушена гликемия на гладно + нарушен глюкозен толеранс (Таблица 33) и новооткрит захарен диабет тип 2 (Таблица 34).

Таблица 30. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnCRP**		**lnACR**	
НмГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.27**	**0.002**	**0.20**	**0.022**	0.06	0.509	-0.01	0.990
lnLFa в покой	**-0.60**	**<0.001**	**-0.19**	**0.035**	**-0.19**	**0.033**	**-0.27**	**0.026**
lnRFa в покой	**-0.68**	**<0.001**	-0.10	0.282	-0.05	0.581	-0.12	0.347
lnLFa/RFa в покой	**0.22**	**0.014**	-0.09	0.326	-0.15	0.087	-0.15	0.870
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.41**	**<0.001**	**-0.18**	**0.039**	-0.01	0.920	-0.12	0.346
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.54**	**<0.001**	**-0.18**	**0.041**	**-0.23**	**0.010**	-0.10	0.436
lnLFa проба Валсалва	**-0.44**	**<0.001**	-0.14	0.123	-0.02	0.869	-0.08	0.518
lnRFa проба Валсалва	**-0.60**	**<0.001**	**-0.22**	**0.013**	-0.14	0.116	-0.16	0.197
lnLFa след изправяне	**-0.55**	**<0.001**	**-0.28**	**0.001**	**-0.23**	**0.010**	0.19	0.122
lnRFa след изправяне	**-0.63**	**<0.001**	-0.11	0.207	-0.04	0.621	-0.06	0.610
lnLFa/RFa след изправяне	0.07	0.404	**-0.23**	**0.008**	**0.24**	**0.005**	-0.18	0.156

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 31. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с нарушена гликемия на гладно (НГГ)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnCRP**		**lnACR**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.25**	**0.005**	0.03	0.748	0.06	0.499	0.06	0.683
lnLFa в покой	**-0.59**	**<0.001**	**-0.25**	**0.004**	-0.06	0.526	-0.28	0.057
lnRFa в покой	**-0.57**	**<0.001**	**-0.19**	**0.038**	-0.05	0.599	-0.11	0.448
lnLFa/RFa в покой	0.08	0.402	-0.05	0.556	-0.01	0.961	-0.17	0.248
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.47**	**<0.001**	**-0.21**	**0.022**	-0.10	0.298	-0.10	0.513
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.53**	**<0.001**	**-0.25**	**0.006**	**-0.18**	**0.040**	-0.05	0.714
lnLFa проба Валсалва	**-0.58**	**<0.001**	**-0.31**	**<0.001**	-0.14	0.114	-0.24	0.106
lnRFa проба Валсалва	**-0.63**	**<0.001**	**-0.27**	**0.002**	-0.11	0.212	-0.21	0.158
lnLFa след изправяне	**-0.59**	**<0.001**	**-0.27**	**0.002**	-0.02	0.802	-0.10	0.542
lnRFa след изправяне	**-0.57**	**<0.001**	-0.16	0.077	0.07	0.463	-0.06	0.669
lnLFa/RFa след изправяне	-0.11	0.234	**-0.18**	**0.043**	-0.13	0.140	-0.06	0.682

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 32. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с нарушен глюкозен толеранс (НГТ)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnCRP**		**lnACR**	
НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.39**	**0.016**	0.01	0.993	0.16	0.338	-0.04	0.902
lnLFa в покой	**-0.66**	**<0.001**	**-0.34**	**0.040**	0.28	0.093	0.11	0.705
lnRFa в покой	**-0.59**	**<0.001**	**-0.37**	**0.035**	0.12	0.480	0.40	0.140
lnLFa/RFa в покой	0.13	0.428	-0.10	0.572	0.12	0.460	-0.51	0.055
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.56**	**<0.001**	0.03	0.876	0.27	0.097	-0.02	0.936
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.43**	**0.007**	**-0.28**	**0.049**	0.11	0.501	-0.01	0.974
lnLFa проба Валсалва	-0.31	0.060	**-0.39**	**0.015**	0.04	0.806	-0.19	0.502
lnRFa проба Валсалва	**-0.55**	**<0.001**	-0.31	0.060	0.09	0.595	0.12	0.664
lnLFa след изправяне	**-0.66**	**<0.001**	**-0.37**	**0.024**	0.12	0.463	0.19	0.496
lnRFa след изправяне	**-0.48**	**0.002**	-0.28	0.090	0.26	0.118	0.10	0.727
lnLFa/RFa след изправяне	-0.23	0.173	-0.11	0.505	-0.18	0.275	0.13	0.633

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 33. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (НГГ+НГТ)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnCRP**		**lnACR**	
НГГ+НГТ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.27**	**0.029**	0.17	0.179	-0.10	0.442	0.14	0.505
lnLFa в покой	**-0.51**	**<0.001**	**-0.26**	**0.038**	**-0.27**	**0.035**	-0.11	0.606
lnRFa в покой	**-0.44**	**<0.001**	**-0.25**	**0.045**	**-0.27**	**0.033**	-0.17	0.427
lnLFa/RFa в покой	-0.09	0.459	-0.02	0.890	-0.01	0.975	0.08	0.718
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.43**	**<0.001**	-0.19	0.129	**-0.27**	**0.034**	0.16	0.448
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.49**	**<0.001**	-0.18	0.147	-0.14	0.256	-0.12	0.589
lnLFa проба Валсалва	**-0.37**	**0.003**	-0.11	0.397	-0.15	0.247	-0.16	0.451
lnRFa проба Валсалва	**-0.47**	**<0.001**	-0.22	0.080	**-0.25**	**0.047**	-0.29	0.165
lnLFa след изправяне	**-0.62**	**<0.001**	**-0.41**	**0.002**	-0.15	0.250	0.07	0.756
lnRFa след изправяне	**-0.35**	**0.005**	**-0.43**	**0.004**	**-0.25**	**0.047**	-0.02	0.940
lnLFa/RFa след изправяне	**-0.41**	**0.001**	0.01	0.996	0.07	0.598	0.14	0.512

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 34. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnCRP**		**lnACR**	
НЗД тип 2	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.23**	**0.011**	0.10	0.275	0.18	0.050	0.02	0.880
lnLFa в покой	**-0.50**	**<0.001**	**-0.25**	**0.006**	-0.10	0.285	**-0.39**	**0.001**
lnRFa в покой	**-0.38**	**<0.001**	-0.16	0.083	0.02	0.827	**-0.28**	**0.017**
lnLFa/RFa в покой	**-0.20**	**0.031**	-0.14	0.137	-0.15	0.111	-0.15	0.189
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.38**	**<0.001**	**-0.20**	**0.028**	0.05	0.584	**-0.26**	**0.025**
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.56**	**<0.001**	**-0.25**	**0.006**	0.05	0.584	**-0.46**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	**-0.42**	**<0.001**	-0.12	0.188	0.03	0.742	**-0.36**	**0.002**
lnRFa проба Валсалва	**-0.45**	**<0.001**	-0.10	0.296	0.01	0.968	**-0.40**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.36**	**<0.001**	**-0.25**	**0.027**	-0.04	0.680	**-0.39**	**0.001**
lnRFa след изправяне	**-0.20**	**0.027**	**-0.21**	**0.032**	0.12	0.207	**-0.23**	**0.045**
lnLFa/RFa след изправяне	**-0.27**	**0.003**	-0.09	0.346	**-0.18**	**0.044**	**-0.27**	**0.020**

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 35 и Таблица 36 е представена взаимовръзката между антропометричните показатели и параметрите на автономния тонус в групите според наличието на метаболитен синдром – с метаболитен синдром (Таблица 35) и без метаболитен синдром (Таблица 36).

Таблица 35. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата с метаболитен синдром (МС+)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
МС+	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.08	0.149	0.04	0.511	-0.01	0.966	-0.01	0.932
lnLFa в покой	-0.09	0.092	**-0.13**	**0.022**	**-0.23**	**<0.001**	**-0.21**	**<0.001**
lnRFa в покой	-0.07	0.181	**-0.14**	**0.014**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.15**	**0.008**
lnLFa/RFa в покой	-0.02	0.767	0.02	0.678	0.04	0.501	-0.06	0.249
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.01	0.909	-0.05	0.363	**-0.12**	**0.038**	-0.05	0.367
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.06	0.321	**-0.13**	**0.017**	**-0.21**	**<0.001**	**-0.12**	**0.025**
lnLFa проба Валсалва	0.02	0.668	**-0.25**	**0.002**	-0.10	0.065	-0.09	0.108
lnRFa проба Валсалва	0.01	0.832	-0.08	0.165	**-0.14**	**0.011**	**-0.13**	**0.021**
lnLFa след изправяне	-0.05	0.368	**-0.19**	**0.004**	**-0.18**	**0.001**	**-0.15**	**0.006**
lnRFa след изправяне	-0.02	0.666	**-0.17**	**0.014**	**-0.18**	**0.001**	-0.11	0.056
lnLFa/RFa след изправяне	-0.04	0.444	-0.01	0.808	-0.05	0.419	-0.09	0.128

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 36. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в групата без метаболитен синдром (МС-)

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
МС-	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.02	0.841	0.01	0.958	-0.04	0.614	0.15	0.073
lnLFa в покой	-0.07	0.431	-0.14	0.095	**-0.36**	**<0.001**	**-0.18**	**0.029**
lnRFa в покой	-0.07	0.409	**-0.17**	**0.041**	**-0.36**	**<0.001**	-0.16	0.054
lnLFa/RFa в покой	0.01	0.887	0.05	0.534	0.03	0.681	-0.01	0.959
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.02	0.845	**-0.24**	**0.003**	**-0.21**	**0.011**	-0.04	0.626
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.18**	**0.027**	0.01	0.958	**-0.39**	**<0.001**	**-0.18**	**0.025**
lnLFa проба Валсалва	-0.02	0.779	-0.08	0.308	**-0.19**	**0.017**	-0.04	0.661
lnRFa проба Валсалва	-0.10	0.247	**-0.17**	**0.043**	**-0.33**	**<0.001**	-0.15	0.069
lnLFa след изправяне	-0.01	0.946	-0.10	0.234	**-0.26**	**0.002**	-0.05	0.527
lnRFa след изправяне	0.02	0.812	-0.05	0.530	**-0.3**	**0.004**	-0.03	0.728
lnLFa/RFa след изправяне	-0.03	0.680	-0.06	0.458	-0.04	0.629	-0.03	0.697

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 37 и Таблица 38 е представена взаимовръзката между систолното и диастолното артериално налягане и серимните липиди и параметрите на автономния тонус в групите според наличието на метаболитен синдром – с метаболитен синдром (Таблица 37) и без метаболитен синдром (Таблица 38).

Таблица 37. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата с метаболитен синдром (МС+)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
МС+	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.24**	**<0.001**	**0.31**	**<0.001**	0.04	0.472	**-0.12**	**0.029**	0.01	0.959	0.13	0.017
lnLFa в покой	-0.05	0.351	**0.16**	**0.003**	-0.02	0.735	**-0.16**	**0.005**	-0.01	0.861	0.06	0.286
lnRFa в покой	**-0.11**	**0.049**	0.04	0.506	-0.09	0.110	-0.05	0.407	-0.08	0.150	-0.01	0.943
lnLFa/RFa в покой	0.08	0.140	**0.16**	**0.004**	0.09	0.097	**-0.14**	**0.014**	0.10	0.094	0.08	0.151
lnLFa проба дълбоко дишане	0.01	0.894	**0.18**	**0.001**	-0.08	0.131	**-0.14**	**0.009**	-0.05	0.379	-0.04	0.460
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.01	0.831	**0.16**	**0.004**	-0.06	0.315	**-0.13**	**0.021**	-0.04	0.477	0.04	0.518
lnLFa проба Валсалва	0.02	0.782	**0.19**	**<0.001**	-0.03	0.608	**-0.14**	**0.011**	-0.01	0.864	0.03	0.560
lnRFa проба Валсалва	0.01	0.999	**0.17**	**0.002**	**-0.12**	**0.035**	-0.09	0.113	**-0.12**	**0.045**	0.01	0.952
lnLFa след изправяне	0.02	0.786	**0.20**	**<0.001**	0.03	0.594	-0.09	0.105	0.04	0.523	0.05	0.411
lnRFa след изправяне	-0.04	0.512	0.08	0.157	-0.04	0.531	0.02	0.776	-0.03	0.563	-0.02	0.748
lnLFa/RFa след изправяне	0.06	0.268	**0.18**	**0.001**	0.08	0.131	**-0.14**	**0.010**	0.08	0.129	0.09	0.115

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 38. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в групата без метаболитен синдром (МС-)

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
МС-	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.11	0.189	-0.01	0.873	-0.16	0.048	0.03	0.738	**-0.20**	**0.016**	0.03	0.728
lnLFa в покой	**-0.21**	**0.009**	-0.01	0.982	-0.11	0.167	-0.06	0.488	-0.09	0.296	-0.08	0.356
lnRFa в покой	**-0.19**	**0.017**	-0.11	0.177	**-0.17**	**0.034**	-0.04	0.652	-0.14	0.091	-0.16	0.053
lnLFa/RFa в покой	-0.01	0.994	0.13	0.104	0.09	0.283	-0.02	0.824	0.08	0.356	0.11	0.177
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.23**	**0.005**	0.02	0.843	-0.13	0.109	-0.12	0.146	-0.11	0.171	0.03	0.693
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.31**	**<0.001**	-0.04	0.588	-0.16	0.051	-0.03	0.707	-0.14	0.083	-0.09	0.248
lnLFa проба Валсалва	**-0.21**	**0.012**	-0.01	0.889	**-0.26**	**0.001**	-0.04	0.590	**-0.26**	**0.001**	-0.06	0.488
lnRFa проба Валсалва	**0.27**	**0.001**	-0.04	0.657	**-0.20**	**0.017**	-0.12	0.129	**-0.17**	**0.039**	-0.02	0.837
lnLFa след изправяне	**-0.22**	**0.007**	-0.10	0.229	-0.13	0.128	0.02	0.832	-0.11	0.182	-0.14	0.098
lnRFa след изправяне	-0.11	0.196	-0.10	0.238	-0.07	0.394	-0.03	0.693	-0.05	0.527	-0.06	0.500
lnLFa/RFa след изправяне	-0.16	0.058	-0.02	0.857	-0.09	0.280	0.06	0.452	-0.09	0.272	-0.12	0.159

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 39 и Таблица 40 е представена взаимовръзката между гликемичните показатели и параметрите на автономния тонус в групите според наличието на метаболитен синдром – с метаболитен синдром (Таблица 39) и без метаболитен синдром (Таблица 40).

Таблица 39. 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 гликемичните показатели в групата с метаболитен синдром (МС+)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
МС+	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.17**	**0.002**	0.08	0.166	0.11	0.056	-0.01	0.841
lnLFa в покой	-0.11	0.052	**-0.17**	**0.003**	**-0.17**	**0.015**	**-0.23**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.15**	**0.007**	**-0.18**	**0.002**	**-0.12**	**0.025**	**-0.28**	**<0.001**
lnLFa/RFa в покой	0.07	0.240	0.03	0.652	0.08	0.166	0.08	0.146
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.094	**-0.15**	**0.010**	-0.05	0.362	**-0.24**	**<0.001**
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.09	0.093	**-0.13**	**0.029**	-0.05	0.364	**-0.27**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	-0.02	0.772	**-0.14**	**0.020**	0.01	0.914	**-0.25**	**<0.001**
lnRFa проба Валсалва	**-0.12**	**0.029**	**-0.20**	**0.001**	-0.07	0.212	**-0.30**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	-0.07	0.206	**-0.20**	**0.001**	**-0.16**	**0.022**	**-0.28**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	-0.08	0.136	**-0.21**	**<0.001**	**-0.18**	**0.017**	**-0.29**	**<0.001**
lnLFa/RFa след изправяне	0.01	0.994	-0.02	0.752	0.01	0.920	-0.04	0.510

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 40. 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 гликемичните показатели в групата без метаболитен синдром (МС-)

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
МС-	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.04	0.592	0.05	0.538	**0.26**	**0.001**	-0.07	0.410
lnLFa в покой	-0.16	0.051	**-0.24**	**0.004**	**-0.24**	**0.005**	**-0.41**	**<0.001**
lnRFa в покой	-0.14	0.078	**-0.18**	**0.033**	**-0.27**	**0.001**	**-0.28**	**0.001**
lnLFa/RFa в покой	-0.01	0.972	-0.04	0.631	**0.18**	**0.031**	-0.12	0.136
lnLFa проба дълбоко дишане	0.05	0.521	-0.13	0.135	0.09	0.249	**-0.18**	**0.025**
lnRFa проба дълбоко дишане	-0.01	0.887	-0.11	0.218	-0.03	0.703	**-0.29**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	-0.01	0.869	-0.07	0.392	0.02	0.851	**-0.19**	**0.021**
lnRFa проба Валсалва	0.04	0.591	-0.09	0.314	-0.03	0.682	**-0.25**	**0.002**
lnLFa след изправяне	**-0.17**	**0.044**	**-0.27**	**0.001**	-0.14	0.080	**-0.35**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	**-0.17**	**0.034**	-0.16	0.065	**-0.20**	**0.014**	**-0.28**	**<0.001**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.01	0.994	-0.16	0.070	0.06	0.462	-0.12	0.136

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

На Таблица 41 и Таблица 42 е представена взаимовръзката между възрастта, QTc интервалът, hsCRP и отношението албумин:креатинин и параметрите на автономния тонус в групите според наличието на метаболитен синдром – с метаболитен синдром (Таблица 41) и без метаболитен синдром (Таблица 42).

Таблица 41. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата с метаболитен синдром (MC+)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnhsCRP**		**lnACR**	
MC+	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**-0.22**	**<0.001**	**0.13**	**0.022**	**0.13**	**0.022**	0.03	0.714
lnLFa в покой	**-0.53**	**<0.001**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.13**	**0.021**	**-0.29**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.52**	**<0.001**	-0.10	0.062	-0.08	0.145	**-0.17**	**0.034**
lnLFa/RFa в покой	0.03	0.644	**-0.17**	**0.003**	-0.05	0.347	-0.12	0.133
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.44**	**<0.001**	**-0.19**	**0.001**	-0.09	0.105	**-0.17**	**0.038**
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.54**	**<0.001**	**-0.20**	**<0.001**	-0.09	0.096	**-0.28**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	**-0.49**	**<0.001**	**-0.22**	**<0.001**	-0.09	0.124	**-0.27**	**<0.001**
lnRFa проба Валсалва	**-0.56**	**<0.001**	**-0.20**	**<0.001**	**-0.12**	**0.025**	**-0.30**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.51**	**<0.001**	**-0.24**	**<0.001**	-0.10	0.081	**-0.24**	**0.003**
lnRFa след изправяне	**-0.43**	**<0.001**	-0.08	0.130	-0.02	0.767	-0.14	0.077
lnLFa/RFa след изправяне	**-0.21**	**<0.001**	**0.24**	**<0.001**	**-0.16**	**0.005**	**-0.16**	**0.046**

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 42. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в групата без метаболитен синдром (МС-)

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnhsCRP**		**lnACR**	
МС-	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.25**	**0.002**	0.12	0.141	0.05	0.548	0.22	0.065
lnLFa в покой	**-0.68**	**<0.001**	**-0.27**	**0.001**	**-0.17**	**0.039**	**-0.32**	**0.006**
lnRFa в покой	**-0.65**	**<0.001**	**-0.33**	**<0.001**	-0.09	0.278	-0.20	0.098
lnLFa/RFa в покой	0.04	0.629	0.10	0.209	-0.08	0.334	-0.16	0.169
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.47**	**<0.001**	**-0.18**	**0.029**	0.01	0.889	-0.02	0.849
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.55**	**<0.001**	**-0.31**	**<0.001**	**-0.22**	**0.006**	-0.15	0.214
lnLFa проба Валсалва	**-0.40**	**<0.001**	-0.16	0.055	-0.05	0.548	-0.08	0.528
lnRFa проба Валсалва	**-0.55**	**<0.001**	**-0.24**	**0.003**	-0.11	0.187	-0.18	0.125
lnLFa след изправяне	**-0.60**	**<0.001**	**-0.24**	**0.003**	**-0.18**	**0.029**	-0.15	0.208
lnRFa след изправяне	**-0.56**	**<0.001**	**-0.29**	**<0.001**	-0.08	0.360	-0.13	0.289
lnLFa/RFa след изправяне	-0.08	0.357	0.06	0.493	-0.15	0.074	-0.06	0.594

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Взаимовръзката на антропометричните показатели и параметрите на автономния тонус в цялата кохорта са представени на Таблица 43, на систолното и диастолното артериално налягане и серумните липиди и параметрите на автономния тонус – на Таблица 44, на гликемичните показатели и параметрите на автономния тонус – на Таблица 45, и на възрастта, QTc интервалът, hsCRP и отношението албумин:креатинин и параметрите на автономния тонус – на Таблица 46.

Таблица 43. 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 индекса на телесна маса (ИТМ) и показателите за разпределение на мастната тъкан в изследваната кохорта

Pearson's correlation	**ИТМ**		**обиколка на талия**		**площ на висцерална мастна тъкан**		**общотелесна мастна маса**	
	Corr Coeff (r)	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.05	0.325	0.01	0.795	-0.02	0.595	0.04	0.371
lnLFa в покой	**-0.18**	**<0.001**	**-0.22**	**<0.001**	**-0.34**	**<0.001**	**-0.25**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.15**	**0.001**	**-0.22**	**<0.001**	**-0.34**	**<0.001**	**-0.20**	**<0.001**
lnLFa/RFa в покой	0.01	0.764	-0.02	0.644	0.02	0.700	-0.05	0.281
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.07	0.120	**-0.11**	**0.013**	**-0.19**	**<0.001**	-0.08	0.066
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.18**	**<0.001**	**-0.25**	**<0.001**	**-0.34**	**<0.001**	**-0.20**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	-0.02	0.667	-0.08	0.68	**-0.15**	**0.001**	-0.09	0.056
lnRFa проба Валсалва	-0.08	0.087	**-0.16**	**<0.001**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.17**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.13**	**0.006**	**-0.18**	**<0.001**	**-0.28**	**<0.001**	**-0.17**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	-0.08	0.078	**-0.15**	**0.001**	**-0.25**	**<0.001**	**-0.12**	**0.009**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.07	0.122	-0.08	0.085	-0.09	0.066	-0.09	**0.049**

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 44. 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 систолното (САН) и диастолното (ДАН) артериално налягане и серумните липиди в изследваната кохорта

Pearson's correlation	**САН**		**ДАН**		**Общ холестерол**		**HDL-холестерол**		**LDL-холестерол**		**триглицериди**	
	Corr Coeff (r)	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.13**	**0.004**	**0.20**	**<0.001**	-0.02	0.595	-0.06	0.216	-0.06	0.170	**0.10**	**0.036**
lnLFa в покой	**-0.16**	**<0.001**	0.06	0.211	-0.08	0.077	-0.02	0.655	-0.06	0.168	-0.04	0.342
lnRFa в покой	**-0.19**	**<0.001**	-0.05	0.275	**-0.14**	**0.002**	0.04	0.411	**-0.12**	**0.008**	-0.09	0.052
lnLFa/RFa в покой	0.05	0.312	**0.14**	**0.002**	0.09	0.065	-0.08	0.094	0.08	0.075	0.06	0.162
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.09**	**0.045**	**0.10**	**0.032**	**-0.12**	**0.010**	-0.07	0.132	-0.09	0.065	-0.08	0.092
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.15**	**0.001**	-0.04	0.334	**-0.12**	**0.010**	0.01	0.918	**-0.10**	**0.035**	-0.06	0.167
lnLFa проба Валсалва	-0.06	0.218	**0.12**	**0.009**	**-0.10**	**0.028**	-0.08	0.095	-0.09	0.058	-0.01	0.932
lnRFa проба Валсалва	**-0.11**	**0.017**	**-0.28**	**0.005**	**-0.16**	**0.001**	-0.04	0.434	**-0.15**	**0.002**	-0.05	0.299
lnLFa след изправяне	**-0.11**	**0.022**	**0.27**	**0.004**	-0.05	0.327	0.03	0.499	-0.03	0.464	-0.05	0.275
lnRFa след изправяне	**-0.10**	**0.025**	**-0.31**	**0.006**	-0.07	0.130	0.06	0.169	-0.06	0.199	-0.08	0.105
lnLFa/RFa след изправяне	-0.02	0.615	**0.10**	**0.026**	0.02	0.677	-0.03	0.477	0.02	0.633	0.02	0.677

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 45. 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 гликемичните показатели в изследваната кохорта

Pearson's correlation	**Плазмена глюкоза на гладно**		**Плазмена глюкоза на 120 минута**		**HbA1c**		**Крайни продукти на гликирането (AGEs)**	
	Corr Coeff (r)	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.12**	**0.008**	0.07	0.168	**0.14**	**0.003**	-0.03	0.464
lnLFa в покой	**-0.15**	**0.001**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.13**	**0.006**	**-0.32**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.17**	**<0.001**	**-0.22**	**<0.001**	**-0.19**	**<0.001**	**-0.31**	**<0.001**
lnLFa/RFa в покой	0.04	0.434	0.01	0.984	**0.09**	**0.041**	0.01	0.899
lnLFa проба дълбоко дишане	-0.07	0.153	**-0.17**	**<0.001**	-0.04	0.340	**-0.24**	**<0.001**
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.10**	**0.031**	**-0.19**	**<0.001**	**-0.19**	**0.008**	**-0.31**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	-0.03	0.586	**-0.14**	**0.003**	**-0.21**	**0.003**	**-0.24**	**<0.001**
lnRFa проба Валсалва	-0.08	0.065	**-0.21**	**<0.001**	-0.09	0.064	**-0.31**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.13**	**0.006**	**-0.26**	**<0.001**	**-0.11**	**0.014**	**-0.33**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	**-0.14**	**0.003**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.13**	**0.004**	**-0.31**	**<0.001**
lnLFa/RFa след изправяне	-0.02	0.748	-0.07	0.151	0.01	0.992	-0.08	0.079

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 46. 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 възрастта, коригирания QT (QTc) интервал, С-реактивния протеин (hsCRP) и отношението албумин:креатинин (ACR) в изследваната кохорта

Pearson's correlation	**възраст**		**QTc интервал**		**lnhsCRP**		**lnACR**	
	Corr Coeff (r)	**p**	**Corr Coeff (r)**	**P**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.23**	**<0.001**	**0.12**	**0.008**	**0.10**	**0.037**	0.07	0.282
lnLFa в покой	**-0.60**	**<0.001**	**-0.27**	**<0.001**	**-0.18**	**<0.001**	**-0.32**	**<0.001**
lnRFa в покой	**-0.59**	**<0.001**	**-0.19**	**<0.001**	**-0.12**	**0.010**	**-0.21**	**0.002**
lnLFa/RFa в покой	0.02	0.645	-0.09	0.057	-0.07	0.150	-0.13	0.056
lnLFa проба дълбоко дишане	**-0.46**	**<0.001**	**-0.20**	**<0.001**	-0.09	0.058	**-0.15**	**0.024**
lnRFa проба дълбоко дишане	**-0.57**	**<0.001**	**-0.24**	**<0.001**	**-0.17**	**<0.001**	**-0.28**	**<0.001**
lnLFa проба Валсалва	**-0.46**	**<0.001**	**-0.21**	**<0.001**	-0.09	0.059	**-0.24**	**<0.001**
lnRFa проба Валсалва	**-0.56**	**<0.001**	**-0.22**	**<0.001**	**-0.14**	**0.002**	**-0.29**	**<0.001**
lnLFa след изправяне	**-0.56**	**<0.001**	**-0.27**	**<0.001**	**-0.16**	**0.001**	**-0.24**	**<0.001**
lnRFa след изправяне	**-0.49**	**<0.001**	**-0.16**	**<0.001**	-0.04	0.339	**-0.17**	**0.011**
lnLFa/RFa след изправяне	**-0.18**	**<0.001**	**-0.16**	**<0.001**	**-0.17**	**<0.001**	**-0.14**	**0.038**

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

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 47 са представени компонентните променливи на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност. На Таблица 48, Таблица 49 и Талбица 50 са представени моделите на регресионния анализ в изследваната кохорта като цяло (Таблица 48), в групите с и без метаболитен синдорм (Таблица 49) и в групите с и без нарушения в глюкозния толеранс (Таблица 50).

Таблица 47. 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)	0.77	**<0.001**	68%
компонентна променлива (2)	0.73	**<0.001**	70%
компонентна променлива (3)	0.83	**<0.001**	63%

Таблица 48. Основни детерминанти на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност в изследваната кохорта

Множествена регресия метод Stepwise					
Предиктивна променлива	**(t, p)**	**F (df)**	**p**	**R**	**R^2**
			симпатикова активност		
Модел 1: възраст	(-17.83, p<0.001)	317.22 (1,455)	**p<0.001**	0.641	0.411
Модел 2: възраст	(-16.70, p<0.001)	173.61 (2,454)	**p<0.001**	0.658	0.433
QTc интервал	(-4.21, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-16.47, p<0.001)	120.85 (3,453)	**p<0.001**	0.667	0.445
QTc интервал	(-3.95, p<0.001)				
обиколка на талия	(-3.02, p=0.003)				
Модел 4: възраст	(-16.49, p<0.001)	96.19 (4,452)	**p<0.001**	0.678	0.460
QTc интервал	(-3.98, p<0.001)				
обиколка на талия	(-3.78, p<0.001)				
диастолно артериално налягане	(3.57, p<0.001)				
Модел 5: възраст	(-15.42, p<0.001)	78.50 (5,451)	**p<0.001**	0.682	0.465
QTc интервал	(-3.90, p<0.001)				
обиколка на талия	(-3.50, p=0.001)				
диастолно артериално налягане	(4.10, p<0.001)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2.00, p=0.047)				
			парасимпатикова активност		
Модел 1: възраст	(-18.59, p<0.001)	345.51 (1,455)	**p<0.001**	0.657	0.432
Модел 2: възраст	(-18.30, p<0.001)	192.52 (2,454)	**p<0.001**	0.677	0.459
обиколка на талия	(-4.79, p<0.001)				

Модел 3: възраст	(-17.04, p<0.001)	132.26 (3,453)	**p<0.001**	0.683	0.467
обиколка на талия	(-4.56, p<0.001)				
QTc интервал	(-2.61, p=0.009)				
			обща автономна активност		
Модел 1: възраст	(-19.65, p<0.001)	386.16 (1,455)	**p<0.001**	0.678	0.459
Модел 2: възраст	(-19.35, p<0.001)	210.56 (2,454)	**p<0.001**	0.694	0.481
обиколка на талия	(-4.40, p<0.001)				
Модел 3: възраст	(-18.35, p<0.001)	148.20 (3,453)	**p<0.001**	0.704	0.495
обиколка на талия	(-4.12, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.78, p<0.001)				
Модел 4: възраст	(-18.33, p<0.001)	114.50 (4,452)	**p<0.001**	0.709	0.503
обиколка на талия	(-4.64, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.58, p<0.001)				
диастолно артериално налягане	(2.67, p=0.008)				
Модел 5: възраст	(-17.89, p<0.001)	93.26 (5,451)	**p<0.001**	0.711	0.508
обиколка на талия	(-4.61, p<0.001)				
QTc интервал	(-3.37, p=0.001)				
диастолно артериално налягане	(2.98, p=0.003)				
плазмена глюкоза на 120 минута	(-2,15, p=0.032)				

Таблица 49. 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: възраст	(-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 50. 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

На таблица 51 са представени основните характеристики на участниците при разделянето им в групи според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция.

Таблица 51. 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 52, Таблица 53, Таблица 54 и Таблица 55 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, отношение албумин:креатинин, hsCRP и QTc интервал в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция.

Таблица 52. 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**
общотелесна мастна маса (%)	35.9±9.6	37.5±10.0	2.03 (1,477)	0.155

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Таблица 53. Артериално налягане и серумни липиди в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**	**F (df)**	**p**
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

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Таблица 54. Гликемични показатели в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**	**F (df)**	**p**
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**

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Таблица 55. Отношение албумин:креатинин (ACR), С-реактивен протеин (hsCRP) и коригиран QT (QTc) интервал в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**	**F (df)**	**p**
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**

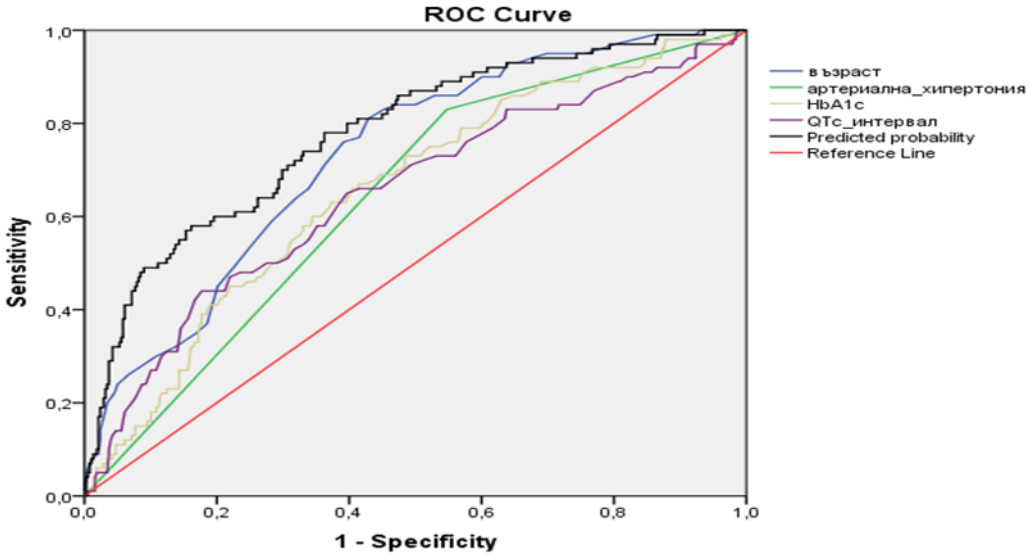
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.
ln - логаритмична трансформация при ненормално разпределение на данните

Извършена е логистична регресия за оценка на вероятната връзка на кардио-метаболитните маркери и наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция. На

Фигура 40 са представени ROC кривите на отделните предиктивни променливи, както и на предиктивната стойност на модела като цяло.

Фигура 40. 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 ннсулинова секреция и инсулинова чувствителност в изследваните групи

На Таблица 56, Таблица 57 и Таблица 58 са представени основните характеристики на участниците, при които са изследвани серумните нива на имунореактивен инсулин и са изчислени индиректните индекси на инсулинова секреция (HOMA-β) и инсулинова чувствителност (HOMA-IR), при разделянето им в групи според наличието на метаболитен синдром (Таблица 56), сърдечно-съдова автономна дисфункция (Таблица 57), както и в подгрупите с нормален глюкозен толеранс с или без метаболитен синдром (Таблица 58).

Таблица 56. 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	90	175
пол (мъже/жени)	28/62	76/99
възраст (години)	40.5±12.8	48.8±11.9
ИТМ (кг/м^2)	27.5±6.4	33.4±6.0
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.		

Таблица 57. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**
Брой	229	36
пол (мъже/жени)	87/142	17/19
възраст (години)	44.7±12.4	54.0±12.1
ИТМ (кг/м^2)	31.2±6.8	33.0±6.2
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.		

Таблица 58. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) в подгрупите с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС)

	НмГТ-МС	**НмГТ+МС**
Брой	57	42
пол (мъже/жени)	12/45	22/20
възраст (години)	39.2±13.5	46.7±13.0
ИТМ (кг/м^2)	26.8±7.2	32.1±6.1

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение.

Медианата и разликата между горен и долен квартил на изследваните показатели за оценка на инсулинова секреция и инсулинова чувствителност в групите според глюкозния толеранс са представени на Таблица 59; в групите според наличието на метаболитен синдром - на Таблица 60 и в подгрупите с нормален глюкозен толеранс с и без метаболитен синдром - на Таблица 61.

Таблица 59. 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 глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2).

	НмГТ	**НГГ**
ИРИ на гладно (mIU/l)	11.50 (6.47-16.70)	13.06 (9.05-20.40)
ИРИ 120 минута (mIU/l)	28.83 (14.92-51.99)	26.50 (14.61-57.90)
HOMA-β	112.26 (64.09-177.76)	81.59 (58.72-141.87)
HOMA-IR	2.89 (1.50-4.08)	3.70 (2.68-5.80)
	НГТ	**НЗД тип 2**
ИРИ на гладно (mIU/l)	11.40 (8.15-18.33)	15.55 (5.68-21.63)
ИРИ 120 минута (mIU/l)	52.30 (23.38-97.78)	40.54 (5.68-69.78)
HOMA-β	86.67 (57.78-137.51)	62.21 (38.90-95.59)
HOMA-IR	3.20 (2.21-4.85)	5.86 (3.86-8.35)

Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

Таблица 60. 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 метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

	МС-	**МС+**
ИРИ на гладно (mIU/l)	9.61 (5.48-14.65)	14.04 (9.00-21.40)
ИРИ 120 минута (mIU/l)	28.70 (11.66-49.13)	39.40 (17.90-76.80)
HOMA-β	76.87 (49.97-141.95)	94.86 (55.97-148.14)
HOMA-IR	2.48 (1.38-3.64)	4.29 (2.82-6.39)

Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

Таблица 61. 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 подгрупите с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС)

	НмГТ-МС	**НмГТ+МС**
ИРИ на гладно (mIU/l)	8.90 (5.37-14.25)	13.41 (8.80-20.11)
ИРИ 120 минута (mIU/l)	28.83 (11.81-48.62)	29.36 (18.85-61.15)
HOMA-β	98.78 (53.01-168.98)	131.73 (88.54-203.88)
HOMA-IR	2.12 (1.29-3.44)	3.21 (2.35-5.08)

Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

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 62.

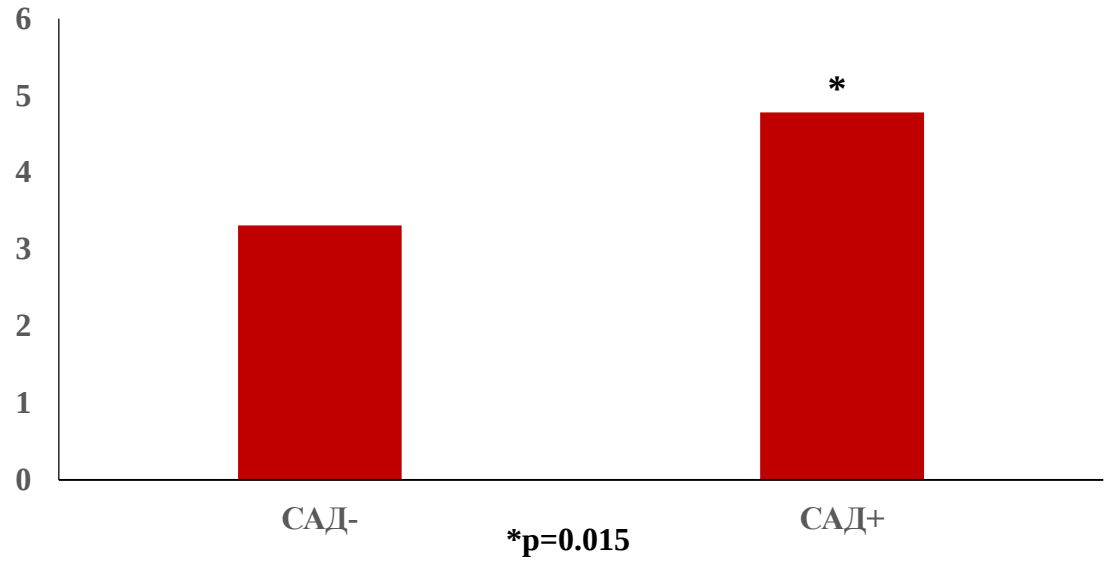
Таблица 62. Серумни нива на имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ на гладно) и имунореактивен инсулин на 120 минута (ИРИ 120 минута), хомеостазен модел за индиректна оценка на инсулинова резистентност (HOMA-IR) и хомеостазен модел за индиректна оценка на инсулинова секреция (HOMA-β) в групите според 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**

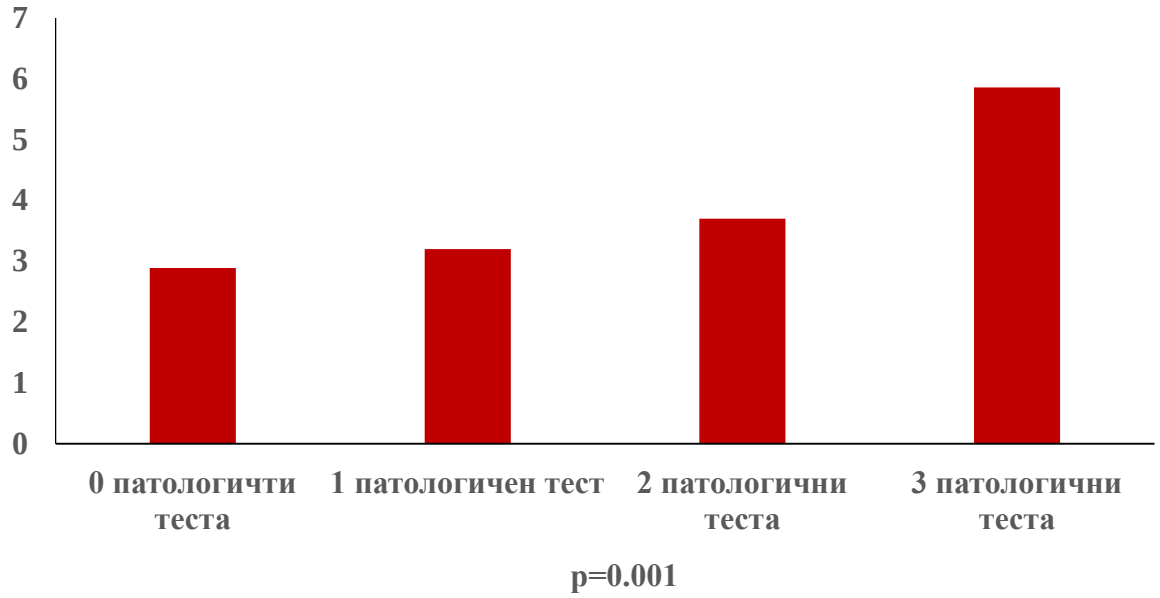
Данните са медиана и разлика между горен и долен квартил.

Инсулиновата резистентност е оценена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) както в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (Фигура 41), така и в групите според броя на патологичните автономни тестове (Фигура 42) и според наличието на един патологичен автономен тест - съответно дълбоко дишане (Фигура 43), Валсалва (Фигура 44) и изправяне от седнало положение (Фигура 45).

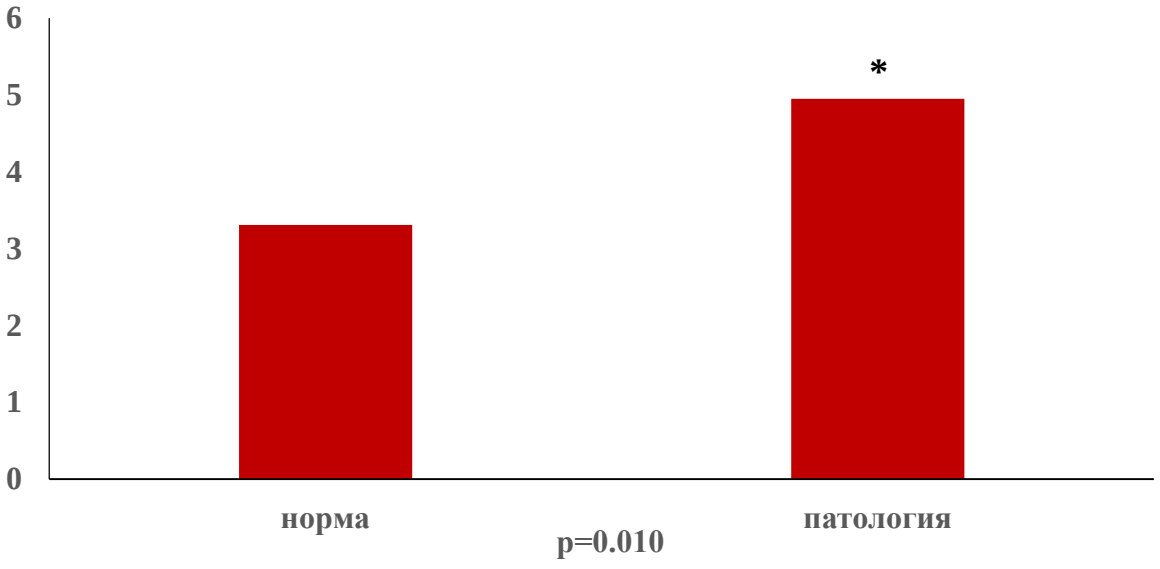
Фигура 41. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)



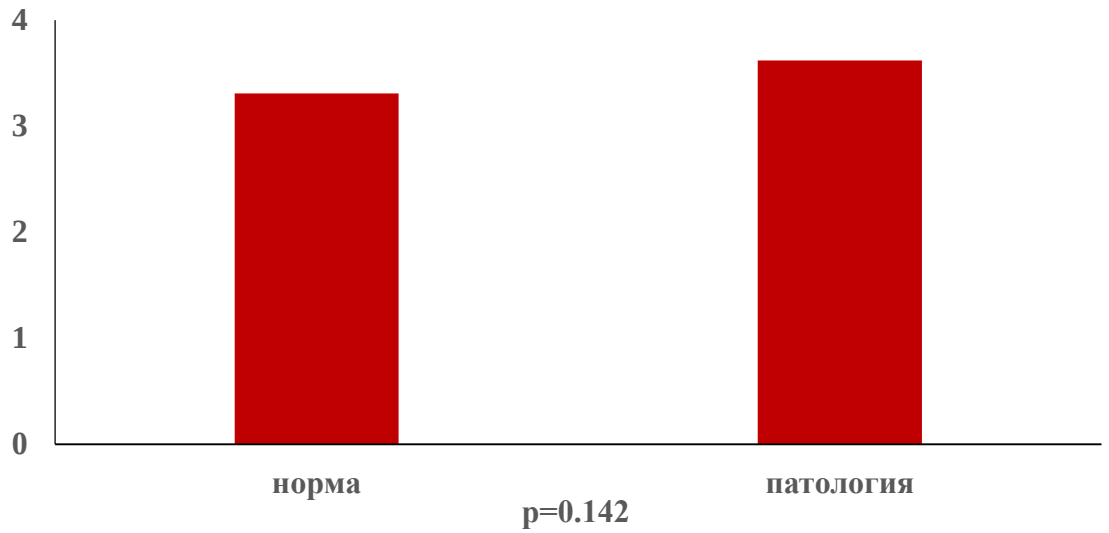
Фигура 42. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според броя патологични автономни тестове



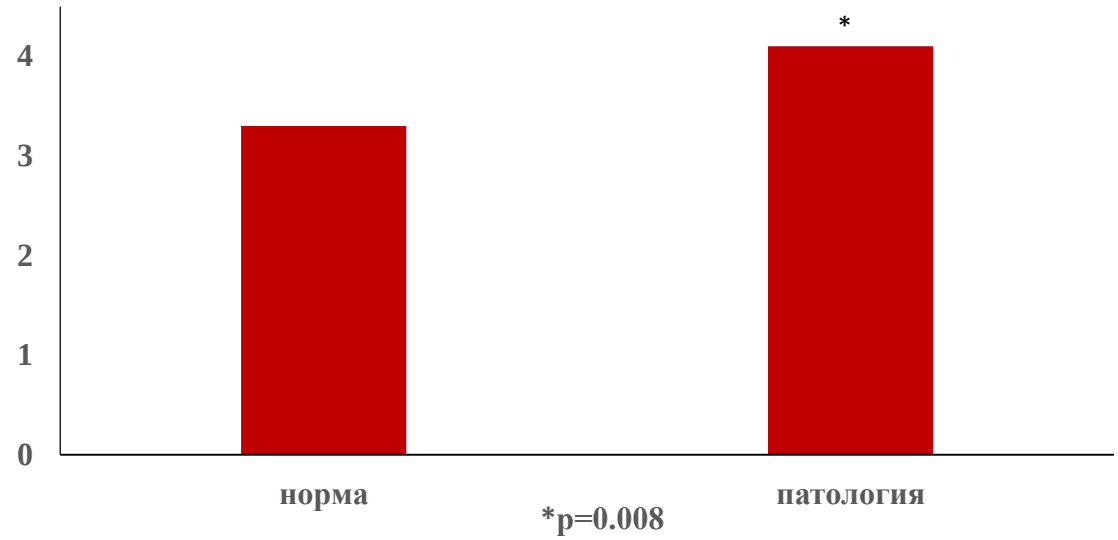
Фигура 43. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен тест дълбоко дишане (E:I Ratio)



Фигура 44. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен тест Валсалва (Valsalva Ratio)

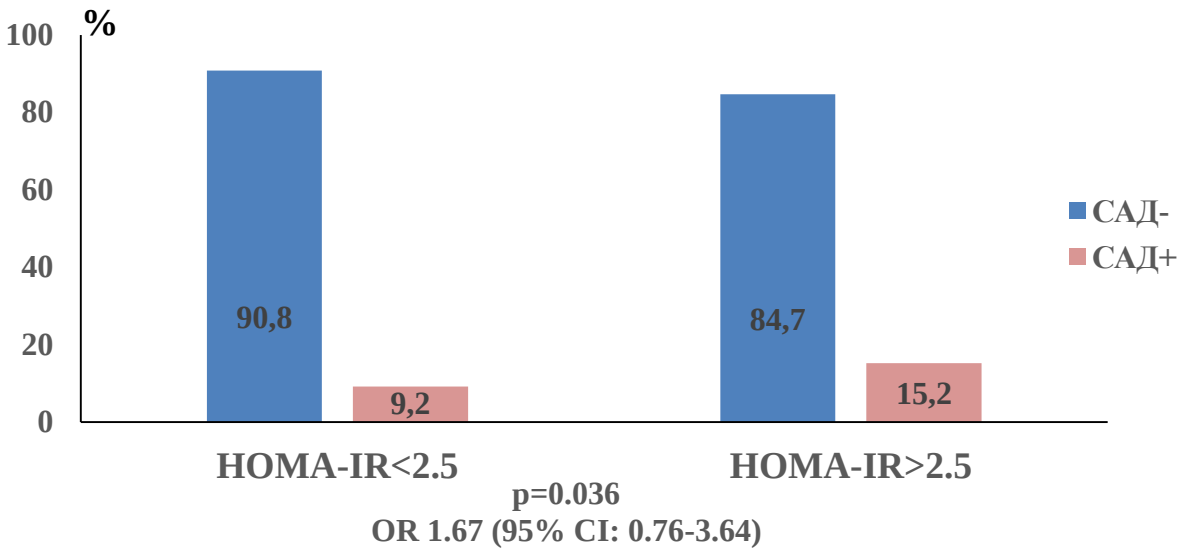


Фигура 45. Инсулинова резистентност определена чрез хомеостазен модел за индиректна оценка (HOMA-IR) в групите според наличието на патологичен ортостатичен тест (30:15 Ratio)

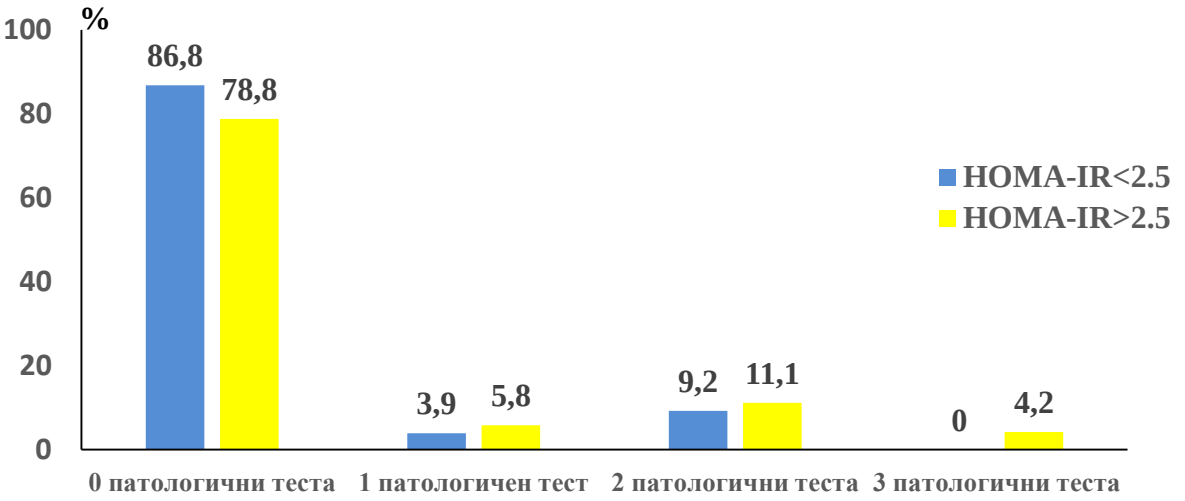


Честотата на сърдечно-съдовата автономна дисфункция и броят патологични автономни тестове са изследвани допълнително при разделянето на участниците в групи според наличието на инсулинова резистентност. Резултатите са представени съответно на Фигура 46 и Фигура 47.

Фигура 46. Честота на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) в групите с (HOMA-IR>2.5) и без (HOMA-IR<2.5) инсулинова резистентност



Фигура 47. Брой патологични автономни тестове в групите с (HOMA-IR>2.5) и без (HOMA-IR<2.5) инсулинова резистентност



Взаимовръзката на изследваните показатели за оценка на инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност и параметрите на автономния тонус в групата с нормален глюкозен толеранс и подгрупите с и без метаболитен синдром са представени на Таблица 63, в групите с нарушения в глюкозния толеранс – нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет тип 2 - на Таблица 64, и в групите според наличието на метаболитен синдром - на Таблица 65.

Таблица 63. 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 параметрите на инсулинова секреция и инсулинова чувствителност – имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ на гладно), 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 групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) и в подгрупите с (НмГТ+МС) и без (НмГТ-МС) метаболитен синдром.

Pearson's correlation НмГТ	**ИРИ на гладно**		**ИРИ 120 минута**		**HOMA-IR**		**HOMA-β**	
	Corr Coeff (r)	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	**0.28**	**0.006**	**0.32**	**0.002**	**0.23**	**0.025**	**0.28**	**0.005**
LFa в покой	0.05	0.649	**0.23**	**0.032**	0.12	0.259	0.02	0.850
RFa в покой	0.10	0.359	0.19	0.076	0.15	0.138	0.06	0.534
LFa/RFa в покой	-0.05	0.620	-0.04	0.700	-0.07	0.515	-0.04	0.728
LFa проба дълбоко дишане	-0.10	0.329	0.06	0.606	-0.07	0.517	-0.12	0.258
RFa проба дълбоко дишане	0.01	0.946	0.04	0.733	0.04	0.670	-0.01	0.977
LFa проба Валсалва	0.14	0.184	0.05	0.654	0.11	0.281	0.14	0.156
RFa проба Валсалва	-0.01	0.955	0.07	0.502	-0.01	0.929	-0.01	0.975
LFa след изправяне	0.04	0.685	**0.29**	**0.006**	0.08	0.424	0.02	0.838
RFa след изправяне	0.11	0.295	**0.31**	**0.003**	0.11	0.281	0.09	0.367
LFa/RFa след изправяне	-0.07	0.517	-0.01	0.923	-0.03	0.805	-0.07	0.478

НмГТ-МС								
Сърдечна честота в покой	0.13	0.409	0.26	0.117	0.12	0.450	0.13	0.407
LFa в покой	0.14	0.299	0.16	0.262	0.18	0.181	0.13	0.347
RFa в покой	0.11	0.403	0.11	0.439	0.19	0.166	0.07	0.589
LFa/RFa в покой	-0.01	0.941	0.01	0.939	-0.07	0.631	0.03	0.845
LFa проба дълбоко дишане	-0.11	0.405	-0.06	0.688	-0.08	0.577	-0.14	0.313
RFa проба дълбоко дишане	0.11	0.441	0.06	0.678	0.14	0.312	0.10	0.448
LFa проба Валсалва	0.10	0.450	0.06	0.690	0.14	0.307	0.10	0.456
RFa проба Валсалва	0.01	0.928	0.03	0.843	0.05	0.697	0.01	0.950
LFa след изправяне	0.13	0.341	0.23	0.095	0.15	0.274	0.12	0.397
RFa след изправяне	0.17	0.218	0.24	0.092	0.21	0.131	0.14	0.305
LFa/RFa след изправяне	-0.06	0.640	-0.03	0.857	-0.09	0.510	-0.04	0.748
НмГТ+МС								
Сърдечна честота в покой	**0.36**	**0.007**	**0.38**	**0.005**	**0.28**	**0.035**	**0.36**	**0.005**
LFa в покой	0.18	0.244	**0.35**	**0.027**	0.20	0.285	0.17	0.285
RFa в покой	0.23	0.141	0.30	0.064	0.20	0.201	0.23	0.138
LFa/RFa в покой	-0.07	0.653	-0.09	0.603	-0.04	0.795	-0.08	0.617
LFa проба дълбоко дишане	-0.02	0.897	0.17	0.305	-0.02	0.918	-0.02	0.888
RFa проба дълбоко дишане	0.03	0.863	0.04	0.790	0.02	0.889	0.03	0.872
LFa проба Валсалва	0.16	0.302	0.03	0.850	0.07	0.654	0.19	0.235
RFa проба Валсалва	0.06	0.697	0.13	0.424	-0.02	0.878	0.09	0.584
LFa след изправяне	0.18	0.258	**0.41**	**0.010**	0.15	0.335	0.18	0.254
RFa след изправяне	0.22	0.158	**0.43**	**0.006**	0.11	0.499	0.25	0.110
LFa/RFa след изправяне	-0.02	0.899	0.01	0.945	0.06	0.698	-0.05	0.773

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 64. 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 параметрите на инсулинова секреция и чувствителност – имунореактивен инсулин на гладно (IRI на гладно), имунореактивен инсулин на 120 минута (IRI 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 с нарушения в глюкозен толеранс – нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и нооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

Pearson's correlation	**ИРИ на гладно**		**ИРИ 120 минута**		**HOMA-IR**		**HOMA-β**	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.24	0.084	-0.10	0.500	0.23	0.086	0.23	0.098
LFa в покой	0.16	0.256	-0.08	0.614	0.20	0.153	0.15	0.271
RFa в покой	0.19	0.161	0.03	0.818	0.18	0.183	0.17	0.225
LFa/RFa в покой	-0.09	0.519	-0.10	0.490	-0.04	0.774	-0.06	0.656
LFa проба дълбоко дишане	0.07	0.605	0.15	0.317	0.07	0.609	0.06	0.690
RFa проба дълбоко дишане	-0.14	0.307	-0.08	0.571	-0.13	0.343	-0.14	0.300
LFa проба Валсалва	0.01	0.926	-0.13	0.398	0.02	0.862	-0.01	0.957
RFa проба Валсалва	0.08	0.551	0.07	0.615	0.08	0.573	0.08	0.588
LFa след изправяне	0.18	0.187	0.08	0.580	0.20	0.148	0.16	0.250
RFa след изправяне	0.26	0.069	0.21	0.151	0.26	0.062	0.23	0.101
LFa/RFa след изправяне	-0.13	0.332	-0.20	0.177	-0.11	0.434	-0.12	0.396
НГТ								
Сърдечна честота в покой	0.13	0.383	0.05	0.764	0.11	0.438	0.12	0.393
LFa в покой	0.14	0.312	-0.05	0.770	0.26	0.056	0.08	0.558

RFa в покой	-0.04	0.773	-0.16	0.295	0.09	0.546	-0.09	0.535
LFa/RFa в покой	0.21	0.130	0.16	0.289	0.18	0.201	0.21	0.137
LFa проба дълбоко дишане	-0.10	0.485	-0.15	0.318	0.03	0.843	-0.15	0.295
RFa проба дълбоко дишане	-0.01	0.979	0.02	0.914	0.04	0.805	-0.02	0.909
LFa проба Валсалва	-0.19	0.177	-0.13	0.383	-0.23	0.099	-0.15	0.270
RFa проба Валсалва	-0.16	0.250	-0.15	0.292	-0.14	0.332	-0.16	0.269
LFa след изправяне	0.02	0.885	-0.15	0.327	0.08	0.558	-0.01	0.987
RFa след изправяне	-0.08	0.579	-0.25	0.093	0.02	0.908	-0.11	0.431
LFa/RFa след изправяне	0.12	0.398	0.09	0.559	0.09	0.540	0.13	0.362
НЗД тип 2								
Сърдечна честота в покой	0.04	0.771	-0.12	0.465	-0.14	0.308	0.17	0.206
LFa в покой	-0.18	0.170	-0.11	0.519	-0.25	0.064	-0.09	0.515
RFa в покой	-0.03	0.839	0.02	0.916	-0.01	0.953	-0.06	0.682
LFa/RFa в покой	-0.18	0.169	-0.14	0.425	**-0.28**	**0.035**	-0.04	0.762
LFa проба дълбоко дишане	-0.12	0.383	-0.12	0.495	-0.21	0.109	-0.01	0.960
RFa проба дълбоко дишане	0.02	0.899	-0.02	0.900	-0.07	0.611	0.10	0.468
LFa проба Валсалва	-0.08	0.561	-0.03	0.841	-0.11	0.417	-0.03	0.813
RFa проба Валсалва	-0.13	0.351	-0.02	0.923	-0.09	0.514	-0.11	0.393
LFa след изправяне	-0.15	0.264	-0.05	0.771	-0.16	0.241	-0.11	0.401
RFa след изправяне	-0.01	0.992	-0.01	0.983	0.01	0.967	-0.04	0.793
LFa/RFa след изправяне	-0.22	0.100	-0.06	0.718	-0.24	0.072	-0.12	0.367

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

Таблица 65. 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 параметрите на инсулинова секреция и инсулинова чувствителност – имунореактивен инсулин на гладно (ИРИ на гладно), 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 метаболитен синдром - с МС (МС+) и без МС (МС-)

Pearson's correlation	**ИРИ на гладно**		**ИРИ 120 минута**		**HOMA-IR**		**HOMA-β**	
МС-	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	0.24	0.084	-0.10	0.500	0.23	0.086	0.23	0.098
LFa в покой	0.05	0.617	0.11	0.336	0.17	0.123	0.01	0.985
RFa в покой	0.06	0.597	0.10	0.381	0.18	0.087	-0.03	0.819
LFa/RFa в покой	-0.02	0.840	-0.03	0.803	-0.08	0.457	0.03	0.760
LFa проба дълбоко дишане	-0.03	0.816	-0.09	0.434	-0.01	0.909	-0.04	0.720
RFa проба дълбоко дишане	-0.02	0.888	0.07	0.522	0.04	0.720	-0.01	0.950
LFa проба Валсалва	0.10	0.369	-0.01	0.983	0.05	0.652	0.13	0.243
RFa проба Валсалва	-0.01	0.962	0.06	0.618	-0.01	0.978	0.01	0.928
LFa след изправяне	0.11	0.310	0.09	0.436	**0.23**	**0.032**	0.03	0.753
RFa след изправяне	0.15	0.159	0.17	0.140	**0.23**	**0.029**	0.07	0.499
LFa/RFa след изправяне	-0.05	0.613	-0.10	0.378	-0.01	0.934	-0.05	0.646
МС+								
Сърдечна честота в покой	0.13	0.383	0.05	0.764	0.11	0.438	0.12	0.393
LFa в покой	0.09	0.250	0.01	0.885	**0.18**	**0.016**	0.03	0.740

RFa в покой	0.10	0.173	0.02	0.773	**0.23**	**0.003**	-0.01	0.992
LFa/RFa в покой	-0.03	0.696	-0.05	0.519	-0.07	0.386	0.03	0.743
LFa проба дълбоко дишане	-0.06	0.415	-0.02	0.856	-0.02	0.848	-0.09	0.229
RFa проба дълбоко дишане	0.02	0.756	-0.04	0.604	0.09	0.237	-0.02	0.845
LFa проба Валсалва	-0.05	0.548	-0.10	0.240	-0.02	0.792	-0.06	0.452
RFa проба Валсалва	-0.03	0.694	-0.02	0.812	0.07	0.373	-0.09	0.237
LFa след изправяне	0.04	0.610	0.06	0.509	0.11	0.171	-0.01	0.899
RFa след изправяне	0.11	0.158	0.09	0.284	**0.16**	**0.036**	0.04	0.646
LFa/RFa след изправяне	-0.09	0.269	-0.04	0.635	-0.06	0.461	-0.06	0.419

Сравненията са направени между логаритмично (ln)-нормално разпределение на изследваните променливи.

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

На Таблици 66, Таблица 67, Таблица 68 и Таблица 69 са представени основните характеристики на участниците, при които е изследван серумен васпин, при разделянето им в групи според наличието на метаболитен синдром (Таблица 66), сърдечно-съдова автономна дисфункция (Таблица 67), в подгрупите с нормален глюкозен толеранс с или без метаболитен синдром (Таблица 68), както и при разделянето им в групи според пол, наличие на артериална хипертония и дислипидемия (Таблица 69).

Таблица 66. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) и серумни нива на васпин при лицата в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)

	МС-	**МС+**
Брой	60	125
пол (мъже/жени)	19/41	60/65
възраст (години)	41.2±11.6	48.0±11.0
ИТМ (кг/м^2)	27.4±5.6	33.0±5.8
серумен васпин (нг/мл)	0.10 (0.04-0.19)	0.11 (0.06-0.23)

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

Таблица 67. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) и серумни нива на васпин при лицата в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)

	САД-	**САД+**
Брой	162	23
пол (мъже/жени)	67/95	13/10
възраст (години)	45.0±11,4	51.7±11,5
ИТМ (кг/м^2)	30.9±6.2	33,4±6.3
серумен васпин (нг/мл)	0.11 (0.05-0.23)	0.10 (0.06-0.22)

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

Таблица 68. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) и серумни нива на васпин при лицата в подгрупите с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (НмГТ+МС) и без МС (НмГТ-МС)

	НмГТ-МС	**НмГТ+МС**
брой	37	37
пол (мъже/жени)	9/28	21/16
възраст (години)	42.6±13.5	46.2±13.9
ИТМ (кг/м^2)	24.4±3.4	33.6±5.6
серумен васпин (нг/мл)	0.10 (0.03-0.24)	0.09 (0.03-0.24)

Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

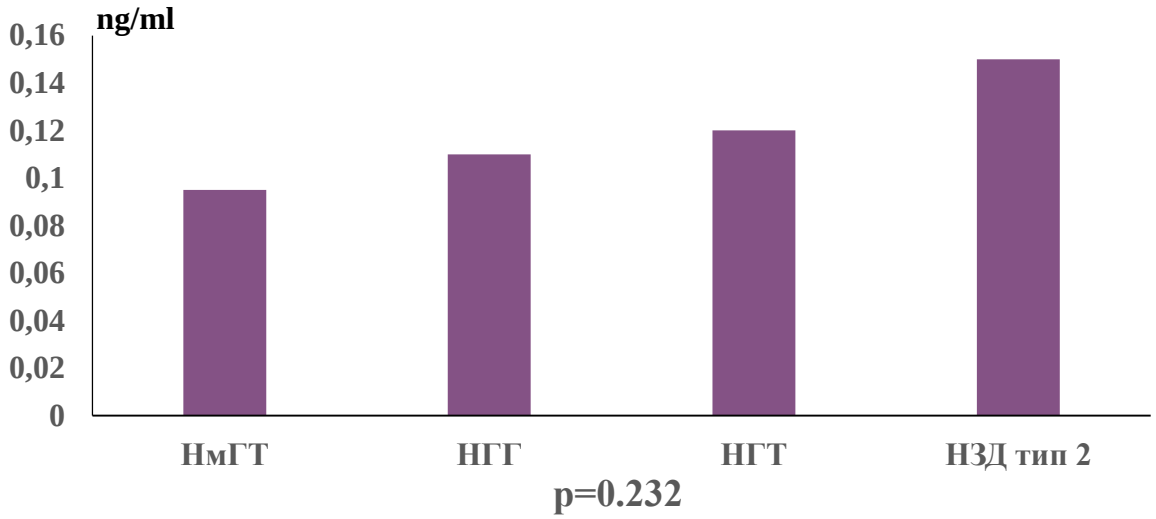
Таблица 69. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ]) и серумни нива на васпин в групите според пола, наличието на артериална хипертония – с (АХ+) и без (АХ-) артериална хипертония и дислипидемия

разпределение по пол	**мъже**	**жени**
Брой	80	105
възраст (години)	44.6±12.3	46.7±10.9
ИТМ (кг/м^2)	31.4±6.0	31.0±6.5
серумен васпин (нг/мл)	0.1 (0.05-0.21)	0.14 (0.06-0.26)
Дислипидемия	**Дислипидемия -**	**Дислипидемия +**
Брой	61	124
пол (мъже/жени)	19/42	61/63
възраст (години)	41.3±12.1	48.0±10.7
ИТМ (кг/м^2)	30.0±6.8	31.8±5.9
серумен васпин (нг/мл)	0.13 (0.05-0.24)	0.12 (0.06-0.23)
Артериална хипертония	**АХ-**	**АХ+**
Брой	93	92
пол (мъже/жени)	30/63	50/42
възраст (години)	42.3±11.3	49.4±10.8
ИТМ (кг/м^2)	29.4±6.2	33.0±5.8
серумен васпин (нг/мл)	0.1 (0.05-0.23)	0.14 (0.06-0.24)

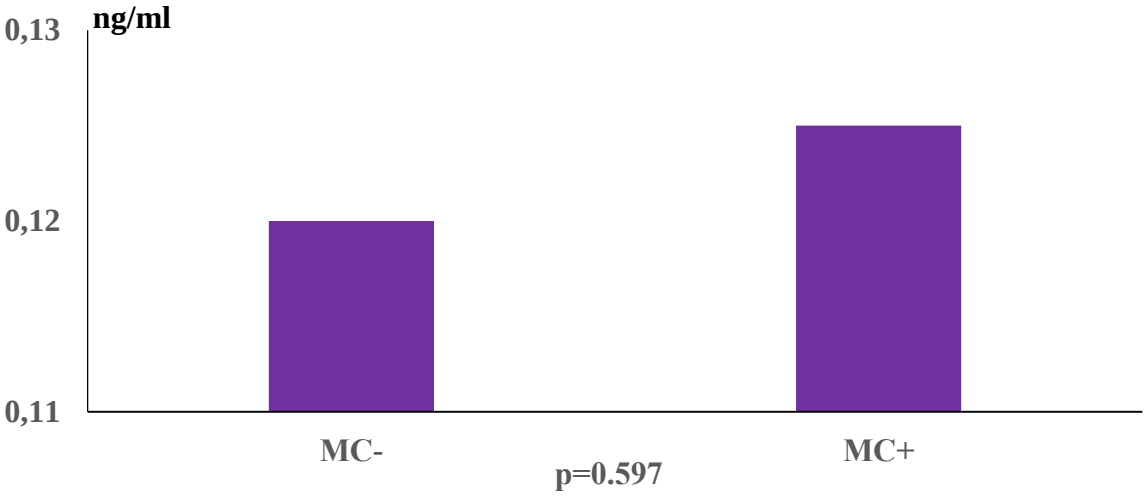
Данните са средни стойности ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в серумните концентрации на васпин са представени на Фигура 48 при групите с различен глюкозен толеранс, на Фигура 49 при групите според наличието на метаболитен синдром, на Фигура 50 в подгрупите с нормален глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром, и на Фигура 51 в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция.

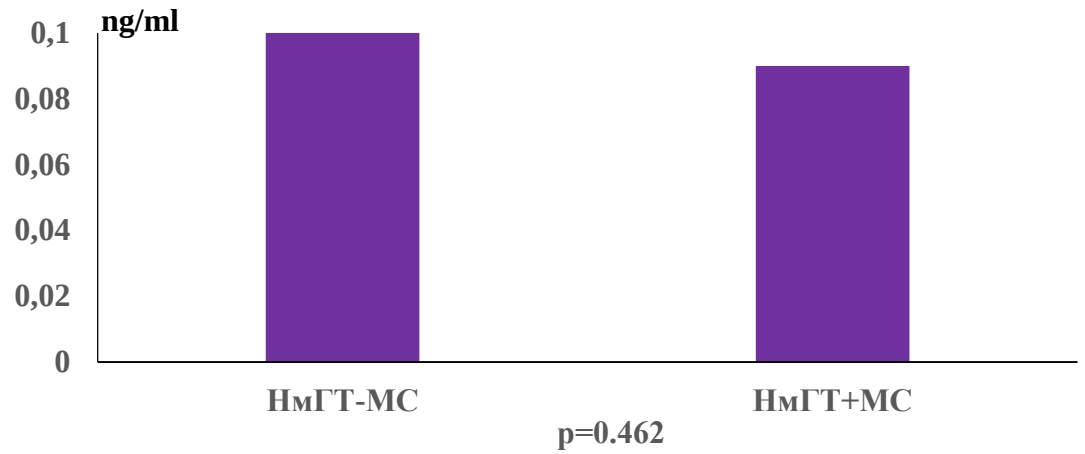
Фигура 48. Серумни нива на васпин в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ), НГГ+НГТ и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)



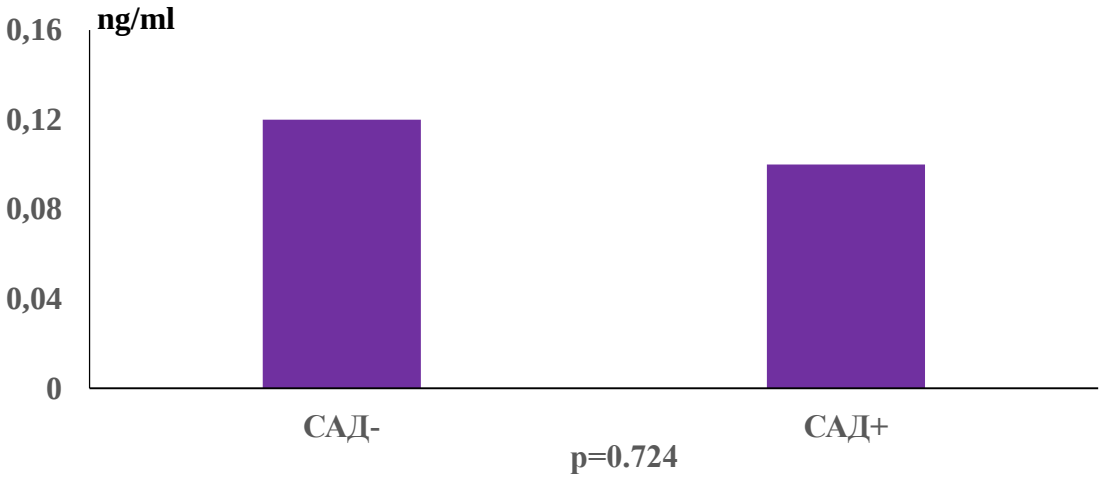
Фигура 49. Серумни нива на васпин в групите според наличието на метаболитен синдром (МС) – с МС (МС+) и без МС (МС-)



Фигура 50. 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 51. Серумни нива на васпин в групите според наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция (САД) – със САД (САД+) и без САД (САД-)



Нивото на статистическа значимост (p) на разликите в серумните концентрации на васпин са изследвани допълнително при разделянето на лицата в групи според пол, наличие на дислипидемия и артериална хипертония. Резултатите от анализа на данните са представени на Таблица 70.

Таблица 70. Основни характеристики (брой, разпределение по пол, средна възраст и индекс на телесна маса [ИТМ] и серумни нива на васпин в групите според пола, наличието на артериална хипертония и дислипидемия

разпределение по пол	**мъже**	**жени**	**P**
Брой	80	105	
възраст (години)	44.6±12.3	46.7±10.9	0.227
ИТМ (кг/м^2)	31.4±6.0	31.0±6.5	0.639
серумен васпин (нг/мл)	0.1 (0.05-0.21)	0.14 (0.06-0.26)	0.078
Дислипидемия	**Дислипидемия -**	**Дислипидемия +**	**P**
Брой	61	124	
пол (мъже/жени)	19/42	61/63	
възраст (години)	41.3±12.1	48.0±10.7	**<0.001**
ИТМ (кг/м^2)	30.0±6.8	31.8±5.9	0.052
серумен васпин (нг/мл)	0.13 (0.05-0.24)	0.12 (0.06-0.23)	0.857
Артериална хипертония	**Артериална хипертония -**	**Артериална хипертония +**	**P**
Брой	93	92	
пол (мъже/жени)	30/63	50/42	
възраст (години)	42.3±11.3	49.4±10.8	**<0.001**
ИТМ (кг/м^2)	29.4±6.2	33.0±5.8	**<0.001**
серумен васпин (нг/мл)	0.1 (0.05-0.23)	0.14 (0.06-0.24)	0.262

Данните са средна стойност ± стандартно отклонение и медиана и разлика между горен и долен квартил.

Изследвана е взаимовръзката на васпин и параметрите на автономния тонус в изследваните групи. Резултатите в групата с нормален глюкозен толеранс и в подгрупите според наличието на метаболитен синдром са представени на Таблица 71. Резултатите в групите с нарушения в глюкозния толеранс (нарушена гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс и новооткрит захарен диабет тип 2) са представени на Таблица 72.

Таблица 71. 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 групата с нормален глюкозен толеранс (НмГТ) и в подгрупите с (НмГТ+МС) и без (НмГТ-МС) метаболитен синдром

НмГТ	**Васпин**	
	Corr Coeff (r)	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.07	0.592
LFa в покой	-0,31	**0.010**
RFa в покой	-0,3	**0.010**
LFa проба дълбоко дишане	-0,24	**0.042**
RFa проба дълбоко дишане	-0,42	**<0.001**
LFa проба Валсалва	-0,24	**0.043**
RFa проба Валсалва	-0,33	**0.006**
LFa след изправяне	-0,31	**0.009**
RFa след изправяне	-0,34	**0.004**
НмГТ+МС		
Сърдечна честота в покой	-0.06	0.729
LFa в покой	-0,39	**0.021**
RFa в покой	-0,31	0.066
LFa проба дълбоко дишане	-0,41	**0.016**
RFa проба дълбоко дишане	-0,35	**0.038**
LFa проба Валсалва	-0,18	0.311
RFa проба Валсалва	-0,24	0.158
LFa след изправяне	-0,36	**0.035**
RFa след изправяне	-0,34	**0.049**
НмГТ-МС		
Сърдечна честота в покой	-0.10	0.565
LFa в покой	-0,2	0.251
RFa в покой	-0,38	**0.025**
LFa проба дълбоко дишане	-0,05	0.774
RFa проба дълбоко дишане	-0,51	**0.002**
LFa проба Валсалва	-0,29	0.096
RFa проба Валсалва	-0,42	**0.013**
LFa след изправяне	-0,27	0.118
RFa след изправяне	-0,38	**0.023**

Таблица 72. 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 с нарушения в глюкозен толеранс – нарушена гликемия на гладно [НГГ], нарушен глюкозен толеранс [НГТ] и новооткрит захарен диабет тип 2 [НЗД тип 2]).

	Васпин	
НГГ	**Corr Coeff (r)**	**p**
Сърдечна честота в покой	-0.31	0.071
LFa в покой	-0,16	0.356
RFa в покой	-0,31	0.070
LFa проба дълбоко дишане	-028	0.100
RFa проба дълбоко дишане	-0,22	0.197
LFa проба Валсалва	-0,15	0.405
RFa проба Валсалва	-0,34	**0.048**
LFa след изправяне	-0,17	0.336
RFa след изправяне	-0,18	0.303
НГТ		
Сърдечна честота в покой	-0.17	0.344
LFa в покой	-0,02	0.907
RFa в покой	0.16	0.355
LFa проба дълбоко дишане	0,24	0.169
RFa проба дълбоко дишане	0,16	0.367
LFa проба Валсалва	-0,02	0.914
RFa проба Валсалва	0,21	0.239
LFa след изправяне	0,02	0.904
RFa след изправяне	0,25	0.153
НЗД тип 2		
Сърдечна честота в покой	-0.10	0.567
LFa в покой	-0,01	0.943
RFa в покой	0,11	0.526
LFa проба дълбоко дишане	0,06	0.726
RFa проба дълбоко дишане	0,20	0.283
LFa проба Валсалва	0,25	0.163
RFa проба Валсалва	0,26	0.146
LFa след изправяне	0,09	0.616
RFa след изправяне	0,26	0.139

Изследвана е взаимовръзката на васпин с някои кардио-метаболитни показатели в групите с различен глюкозен толеранс (Таблица 73) и в подгрупите с нормален глюкозен толеранс според наличието на метаболитен синдром (Таблица 74).

Таблица 73. Корелация между нивата на серумния васпин и възрастта, гликемията, крайните продукти на гликирането (AGEs), разпределението на мастната тъкан, индексите за инсулинова секреция (HOMA-β) и инсулинова резистентност (HOMA-IR), липидния профил, артериалното налягане и hsCRP в групите според глюкозния толеранс - нормален глюкозен толеранс (НмГТ), нарушена гликемия на гладно (НГГ), нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2)

НмГТ	**r**	**p**	**НГГ**	**r**	**p**
Възраст	**0,35**	**0.003**	Възраст	0,16	0.373
Плазмена глюкоза на гладно	0,1	0.394	Плазмена глюкоза на гладно	0,01	0.992
HbA1c	0,17	0.157	HbA1c	-0,17	0.325
AGEs	0,18	0.144	AGEs	-0,12	0.486
ИТМ	-0,01	0.987	ИТМ	0,14	0.431
Обиколка на талията	-0.04	0.739	Обиколка на талията	0.19	0.277
Общотелесна мастна маса	0,23	0.055	Общотелесна мастна маса	-0,05	0.762
Висцерална мастна тъкан	0,12	0.318	Висцерална мастна тъкан	0,22	0.212
ИРИ на гладно	-0,16	0.178	ИРИ на гладно	0,15	0.407
HOMA-β	-0,18	0.143	HOMA-β	0,12	0.483
HOMA-IR	-0,14	0.237	HOMA-IR	0,16	0.371
Общ холестерол	0.04	0.768	Общ холестерол	0.46	**0.005**
HDL холестерол	0.22	0.066	HDL холестерол	0.02	0.909
LDL холестерол	0.01	0.980	LDL холестерол	0.32	0.058
триглицериди	-0.13	0.274	Триглицериди	0.25	0.146
Систолно артериално налягане	-0.04	0.757	Систолно артериално налягане	0.32	0.060
Диастолно артериално налягане	-0.04	0.744	Диастолно артериално налягане	0.18	0.291
hsCRP	0.08	0.518	hsCRP	-0,23	0.188
НЗД тип 2			**НГТ**		
Възраст	0,05	0.791	Възраст	0,23	0.201
Плазмена глюкоза на гладно	**-0,4**	**0.023**	Плазмена глюкоза на гладно	0,13	0.451
HbA1c	**-0,37**	**0.036**	HbA1c	0,18	0.313
AGEs	-0,11	0.539	AGEs	0,07	0.710
ИТМ	0,26	0.138	ИТМ	-0,28	0.107
Обиколка на талията	0.01	0.948	Обиколка на талията	-0.29	0.100
Общотелесна мастна маса	**0,43**	**0.013**	Общотелесна мастна маса	-0,3	0.088
Висцерална мастна тъкан	0,06	0.740	Висцерална мастна тъкан	-0,25	0.156
ИРИ на гладно	0,12	0.504	ИРИ на гладно	-0,1	0.451
HOMA-β	0,29	0.101	HOMA-β	-0,19	0.286
HOMA-IR	-0,06	0.736	HOMA-IR	-0,05	0.779
Общ холестерол	-0.01	0.971	Общ холестерол	0.01	0.953
HDL холестерол	0.29	0.111	HDL холестерол	0.08	0.675
LDL холестерол	0.04	0.808	LDL холестерол	-0.11	0.542
триглицериди	-0.10	0.564	Триглицериди	0.22	0.210
Систолно артериално налягане	-0.10	0.599	Систолно артериално налягане	0.08	0.638
Диастолно артериално налягане	0.10	0.583	Диастолно артериално налягане	-0.09	0.627
hsCRP	-0,04	0.835	hsCRP	-0,17	0.325

Таблица 74. Корелация между нивата на серумния васпин и възрастта, гликемията, крайните продукти на гликирането (AGEs), разпределението на мастната тъкан, индексите за инсулинова секреция (HOMA-β) и инсулинова резистентност (HOMA-IR), липидния профил, артериалното налягане и hsCRP в подгрупите с нормален глюкозен толеранс с (НмГТ+МС) и без (НмГТ-МС) метаболитен синдром; и в групите според наличието на метаболитен синдром с (МС+) и без (МС-) МС

НмГТ+МС	**r**	**p**	**НмГТ-МС**	**r**	**p**
Възраст	**0,31**	**0.042**	**Възраст**	**0,41**	**0.015**
Плазмена глюкоза на гладно	0,05	0.768	Плазмена глюкоза на гладно	0,24	0.168
HbA1c	0,25	0.140	HbA1c	0,11	0.529
AGEs	**0,45**	**0.006**	AGEs	-0,05	0.799
ИТМ	0,11	0.533	ИТМ	-0,05	0.771
Обиколка на талията	-0.03	0.885	Обиколка на талията	0.02	0.905
Общотелесна мастна маса	0,28	0.110	Общотелесна мастна маса	0,21	0.222
Висцерална мастна тъкан	0,1	0.560	Висцерална мастна тъкан	0,28	0.102
ИРИ на гладно	-0,25	0.148	ИРИ на гладно	-0,01	0.939
HOMA-β	-0,25	0.148	HOMA-β	-0,09	0.618
HOMA-IR	-0,24	0.165	HOMA-IR	0,02	0.918
Общ холестерол	0.03	0.844	Общ холестерол	0.11	0.538
HDL холестерол	0.034	**0.047**	HDL холестерол	0.12	0.505
LDL холестерол	-0.01	0.949	LDL холестерол	0.07	0.674
триглицериди	-0.19	0.279	триглицериди	-0.02	0.896
Систолно артериално налягане	0.06	0.736	Систолно артериално налягане	-0.12	0.485
Диастолно артериално налягане	-0.01	0.947	Диастолно артериално налягане	-0.07	0.696
hsCRP	0,14	0.438	hsCRP	0,11	0.543
МС+			**МС-**		
Възраст	**0,22**	**0.019**	**възраст**	**0,36**	**0.006**
Плазмена глюкоза на гладно	0,16	0.079	Плазмена глюкоза на гладно	0,18	0.185
HbA1c	0,15	0.110	HbA1c	0,09	0.531
AGEs	**0,2**	**0.036**	AGEs	-0,16	0.242
ИТМ	0,17	0.074	ИТМ	-0,13	0.348
Обиколка на талията	0.06	0.556	Обиколка на талията	-0.07	0.615
Общотелесна мастна маса	**0,2**	**0.032**	Общотелесна мастна маса	0,04	0.797
Висцерална мастна тъкан	0,16	0.094	Висцерална мастна тъкан	0,01	0.958

ИРИ на гладно	0,06	0.525	ИРИ на гладно	-0,14	0.325
HOMA-β	-0,01	0.886	HOMA-β	-0,21	0.130
HOMA-IR	0,09	0.347	HOMA-IR	-0,08	0.553
Общ холестерол	0.12	0.187	Общ холестерол	0.03	0.814
HDL холестерол	0.19	**0.038**	HDL холестерол	0.04	0.793
LDL холестерол	0.09	0.367	LDL холестерол	-0.02	0.895
триглицериди	-0.01	0.974	триглицериди	0.09	0.510
Систолно артериално налягане	0.07	0.456	Систолно артериално налягане	0.01	0.929
Диастолно артериално налягане	0.03	0.773	Диастолно артериално налягане	-0.01	0.936
hsCRP	0,01	0.916	hsCRP	-0,07	0.625

На Таблица 75 са представени резултатите от множественя 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 75. 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

Таблица 76. Основни показатели (индекс на телесна маса [ИТМ], разпределение на мастната тъкан, гликемия, крайни продукти на гликирането [AGEs], бъбречна функция, артериално налягане, липиден профил, hsCRP, проводимост на н. суралис) на лицата, при които е проведена електроневрография, в групите с различен глюкозен толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет с ≤ 5 годишна давност.

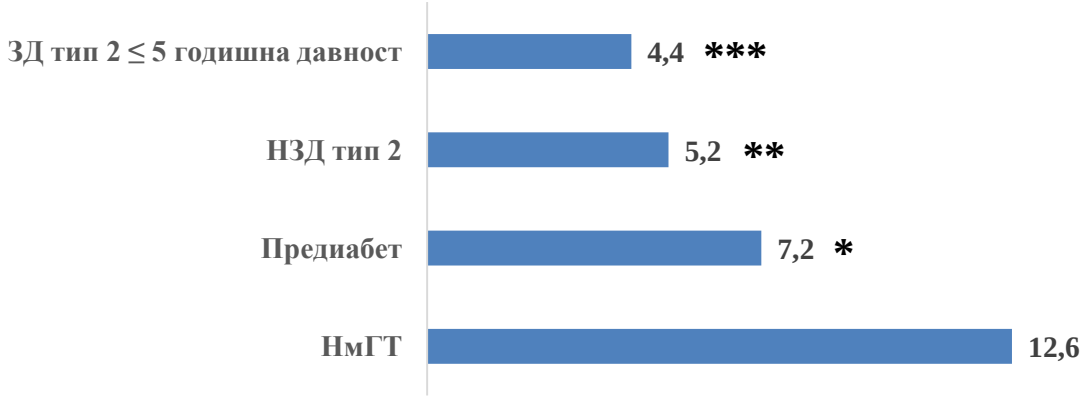
	НмГТ	**Предиабет**	**НЗД тип 2**	**ЗД тип 2 с ≤ 5 годишна давност**
ИТМ (kg/m^2)	27.0±6.5	29.7±5.6	30.2±4.8	32.0±5.7
Обиколка на талията (cm)	91.5±19.6	99.2±13.3	103.6±10.2	112.6±17.4
Висцерална мастна тъкан (cm^2)	119.3 (70.6-144.5)	143.9 (116.3-165.2)	155.2 (129.4-176.7)	164.1 (121.5-205.0)
Общотелесна мастна маса (%)	32.2±10.7	36.7±9.8	35.5±9.1	35.4±6.4
Плазмена глюкоза на гладно (mmol/l)	5.2 (5.1-5.9)	6.4 (6.1-6.7)	8.8 (7.3-13.0)	8.5 (7.2-10.0)
HbA1c (%)	5.7 (5.4-5.9)	6.0 (5.6-6.3)	7.7 (6.4-10.6)	7.2 (6.3-7.7)
AGEs	1.8±0.4	2.1±0.5	2.1±0.4	2.3±0.4
Отношение албумин:креатинин	1.0 (0.7-1.3)	1.0 (0.6-2.3)	1.8 (0.9-2.7)	1.6 (0.9-4.0)
Серумен креатинин (μmol/l)	65.4±11.5	68.3±17.5	69.8±14.6	71.6±20.9
Гломерулна филтрация CKD EPI($ml/min/1,73m^2$)	100.9±18.6	96.0±21.3	92.5±15.7	96.2±22.1
Систолно артериално налягане (mmHg)	118±11	123±13	132±21	124±13
Диастолно артериално налягане (mmHg)	77±7	76±10	81±14	77±13
Общ холестерол (mmol/l)	5.7±1.6	5.2±1.1	5.4±1.1	4.9±1.5
HDL холестерол (mmol/l)	1.6±0.4	1.4±0.5	1.2±0.2	1.2±0.4
триглицериди (mmol/l)	1.2±0.9	1.3±0.7	1.9±0.9	1.8±0.9
LDL холестерол (mmol/l)	3.6±1.5	3.2±1.0	3.4±1.1	2.9±1.3
hsCRP (mg/ml)	1.8 (1.0-3.8)	3.0 (1.1-6.1)	3.9 (2.0-8.6)	3.6 (2.4-5.0)
Амплитуда на СНАП на н. суралис (uV)	12.6±5.2	7.2±4.2	5.2±4.6	4.4±4.1
Скорост на провеждане по н. суралис (m/s)	54.0±5.7	45.8±19.7	39.8±23.2	30.7±24.3
Дистална сетивна латенция на н. суралис (ms)	2.7 (0.0-2.8)	2.8 (0.0-3.4)	3.6 (3.0-3.8)	3.5 (3.1-3.8)

Данните са средна стойност ± стандартно отклонение и медиана разлика между горен и долен квартил.

Изследвани са електрофизиологичните параметри на проводимостта на периферните сетивни и моторни нервни влакна.

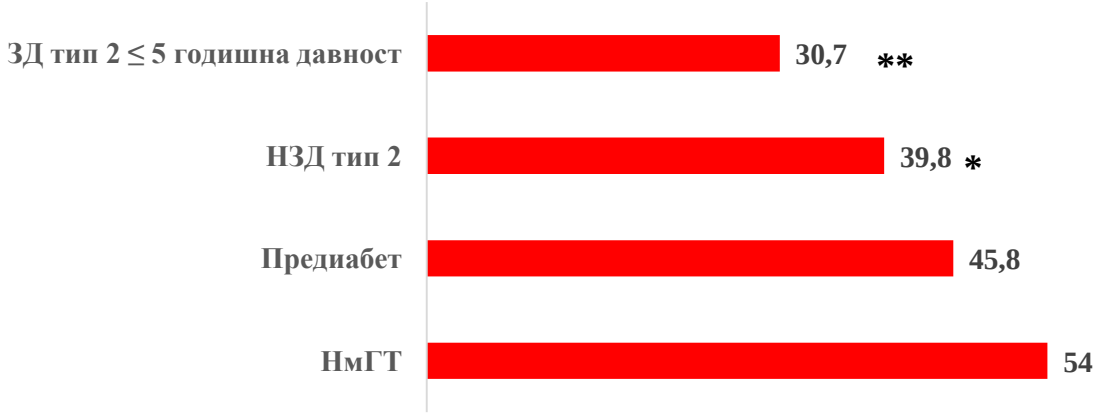
Амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал, скоростта на провеждане, дисталната сетивна латенция и честотата на нарушена проводимост на н. суралис са представени съответно на Фигура 52, Фигура 53, Фигура 54 и Фигура 55.

Фигура 52. Амплитуда на СНАП от н. суралис [uV] в групите според глюкозния толеранс



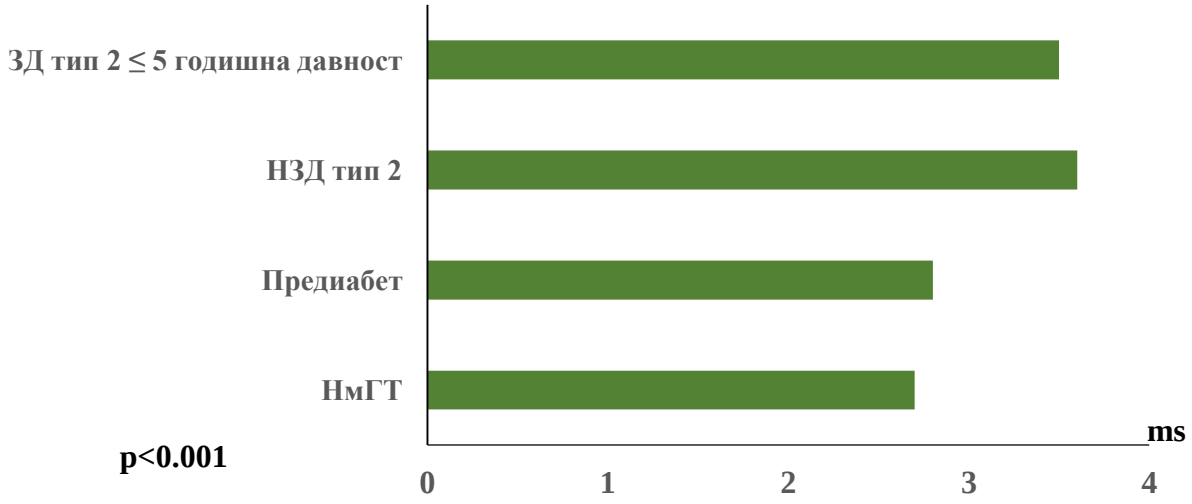
(СНАП) сетивен нервен акционен потенциал;
(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткрит захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс
***p=0.037 vs НмГТ, **p=0.004 vs НмГТ, ***p=0.002 vs НмГТ**

Фигура 53. Скорост на провеждане по сетивните влакна на н. суларис [m/s] в групите според глюкозния толеранс

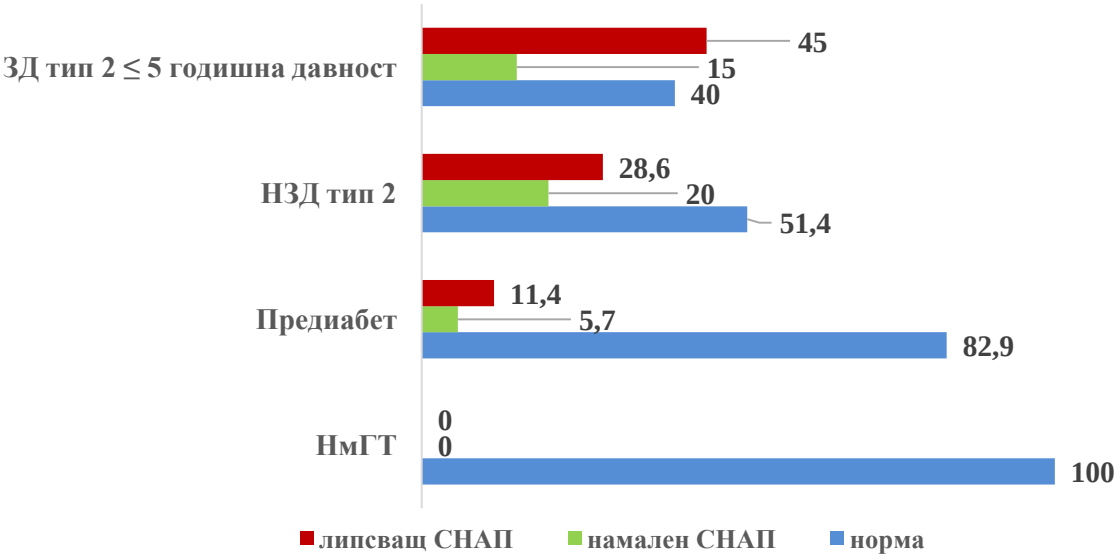


(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткрит захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс
***p=0.012 vs НмГТ, **p=0.004 vs НмГТ**

Фигура 54. Дистална сетивна латенция на н. суралис в групите според глюкозния толеранс



Фигура 55. Нарушена проводимост по н. суралис в % в групите според глюкозния толеранс



(СНАП) сетивен нервен акционен потенциал;
(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткрит захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс

На Таблица 77 е представена връзката на електрофизиологичните показатели на н. суралис и изследваните кардио-метаболитни маркери.

Таблица 77. Кардио-метаболитни детерминанти на амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП) и скоростта на провеждане по сетивните влакна 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)				

Средните, стандартното отклонение и нивото на статистическа значимост (p) между разликите в средните стойности на електрофизиологичните параметри на проводимост по н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис в групите с различен глюкозния толеранс са представени на Таблица 78.

Таблица 78. Електрофизиологични параметри на проводимост по н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис в групите според глюкозния толеранс – нормален глюкозен толеранс (НмГТ), предиабет, новооткрит захарен диабет тип 2 (НЗД тип 2) и захарен диабет тип 2 (ЗД тип 2) с ≤ 5 годишна давност

	НмГТ	**Предиабет**	**НЗД тип 2**	**ЗД тип 2 ≤ 5 годишна давност**	**F**	**p**
н. улнарис						
Амплитуда на СНАП	26.7±18.6	22.9±14.0	19.7±12.6	18.1±11.5	1.29	0.282
Скорост на провеждане	58.1±5.3	57.5±6.4	55.5±9.9	57.7±7.8	0.63	0.598
Дистална сетивна латенция	2.1±0.3	2.4±0.5	2.6±0.2	2.8±0.4	13.03	**<0.001**
Амплитуда на СМАП	7.5±1.4	7.2±2.2	7.6±1.9	6.2±2.2	1.46	0.231
н. медианус						
Амплитуда на СНАП	26.3±11.3	29.1±15.4	24.5±9.5	22.4±13.4	1.12	0.346
Скорост на провеждане	58.7±8.1	56.9±7.8	57.7±6.1	56.2±6.9	0.35	0.792
Дистална сетивна латенция	2.6±0.4	3.2±0.4	3.0±0.7	3.3±0.5	7.60	**<0.001**
Амплитуда на СМАП	5.7±1.5	4.8±1.6	6.0±1.6	5.1±1.5	0.70	0.552
н. тибиалис						
Амплитуда на СМАП	8.7±3.1	6.8±2.5	7.5±4.0	6.5±2.1	1.77	0.158
н. перонеус						
Амплитуда на СМАП	4.3±2.2	4.2±2.0	3.8±2.1	3.4±1.7	0.63	0.595
Скорост на провеждане	47.0±5.1	47.3±4.1	46.0±4.6	44.2±4.1	1.65	0.183

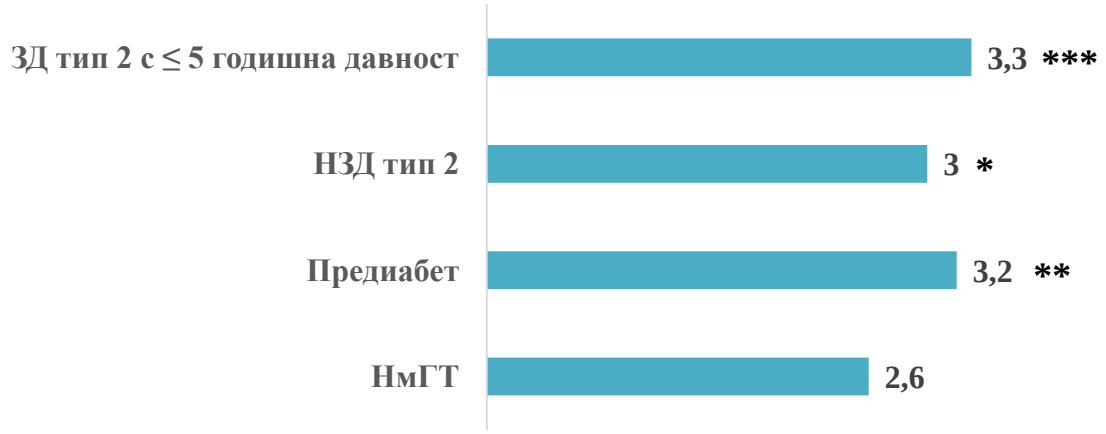
СНАП – сетивен нервен акционен потенциал; СМАП – сумарни моторни акционни патенциали

На Фигура 56 и Фигура 57 е представено нивото на статистическа значимост (p) на разликите между средните стойности на дисталната сетивна латенция на н. улнарис (Фигура 56) и на н. медианус (Фигура 57) в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 56. Дистална сетивна латенция на н. улнарис (ms) в групите според глюкозния толеранс

(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткрит захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс
****p<0.001 vs НмГТ, *p=0.014 vs НмГТ; #p=0.029 vs НмГТ**

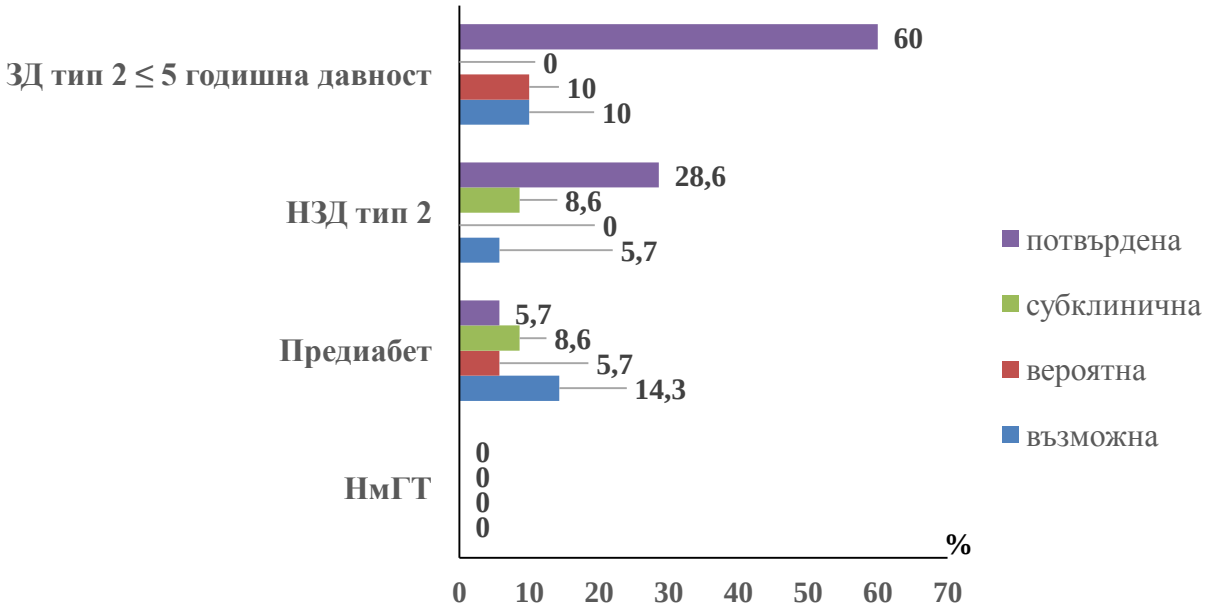
Фигура 57. Дистална сетивна латенция на н. медианус (ms) в групите според глюкозния толеранс



(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткирт захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс
*****p<0.001 vs НмГТ, **p=0.001 vs НмГТ, *p=0.028 vs НмГТ**

На Фигура 58 е представена честотата на диабетната сензорна полиневропатия в групите с различен глюкозен толеранс.

Фигура 58. Честота на диабетната сензорна полиневропатия в % в групите според глюкозния толеранс



(ЗД тип 2) захарен диабет тип 2, (НЗД тип 2) новооткрит захарен диабет тип 2, (НмГТ) нормален глюкозен толеранс

На Таблица 79 са представени електрофизиологичните параметри на проводимост - амплитуда на сетивния нервен акционен потенциал, скорост на провеждане и дистална сетивна латенция за сетивните нервни влакна на н. суралис, н. улнарис и н. медианус; и амплитуда на сумарния мускулен акционен потенциал за моторните нервни влакна на н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис в групите според наличието на метаболитен синдром.

Таблица 79. Електрофизиологични параметри на проводимост по н. суралис, н. улнарис, н. медианус, н. перонеус и н. тибиалис в групите според наличието на метаболитен синдром – с (МС+) и без (МС-) метаболитен синдром

	МС+	**МС-**	**F**	**P**
н. суралис				
Амплитуда на СНАП	6.0±4.4	7.9±6.0	3.00	0.087
Скорост на провеждане	40.7±22.0	44.2±21.6	0.53	0.467
Дистална сетивна латенция	2.6±1.7	2.5±1.4	0.14	0.705
н. улнарис				
Амплитуда на СНАП	23.5±15.6	18.5±10.4	2.5	0.119
Скорост на провеждане	57.0±8.7	56.7±5.0	0.03	0.867
Дистална сетивна латенция	2.4±0.5	2.4±0.4	0.03	0.873
Амплитуда на СМАП	6.7±5.3	5.6±1.5	0.73	0.395
н. медианус				
Амплитуда на СНАП	25.2±10.5	28.7±16.8	1.50	0.223
Скорост на провеждане	57.2±7.3	57.4±6.6	0.01	0.918
Дистална сетивна латенция	3.0±0.6	3.0±0.5	0.16	0.694
Амплитуда на СМАП	7.4±1.8	6.9±2.3	1.60	0.210
н. тибиалис				
Амплитуда на СМАП	7.7±3.4	6.6±2.6	2.02	0.159
н. перонеус				
Амплитуда на СМАП	4.1±2.1	3.7±1.9	1.19	0.278
Скорост на провеждане	46.9±4.4	45.2±4.7	2.93	0.090
СНАП – сетивен нервен акционен потенциал; СМАП – сумарни моторни акционни потенциали				

Изследвана е връзката между индексите на автономна функция и електрофизиологичните параметри на проводимост по сетивните и моторните нервни влакна на соматичните нерви. Резултатите за сетивните нервни влакна на н. суралис, н. медианус и н. улнарис са представени на таблица 80 и резултатите за моторните нервни влакна на н. медианус, н. улнарис, н. тибиалис и н. перонеус са представени на Таблица 81.

Таблица 80. 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

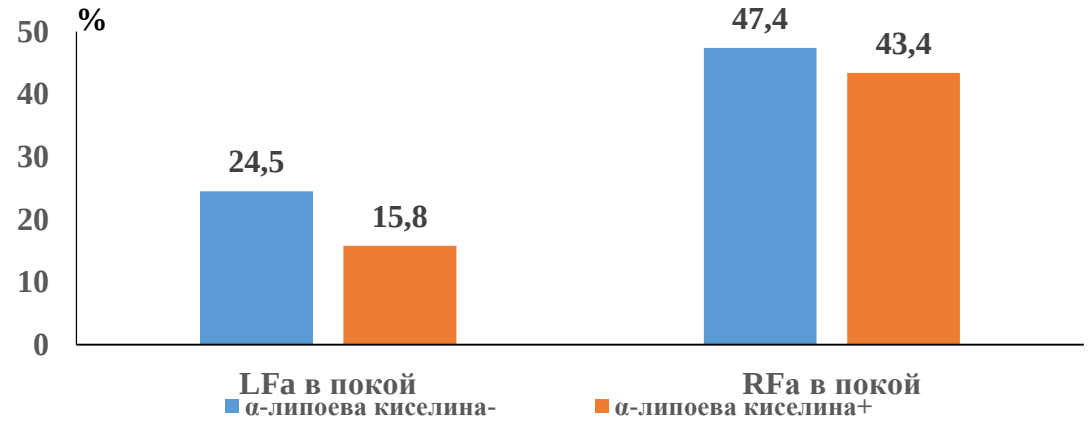
Таблица 81. Корелация между индексите на автономна функция - сърдечна честота в покой, симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой и в хода на клиничните тестове (дълбоко дишане, Валсалва, изправяне от седнала позиция), и електрофизиологичните параметри на проводимост по моторните влакна 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	00.06	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			

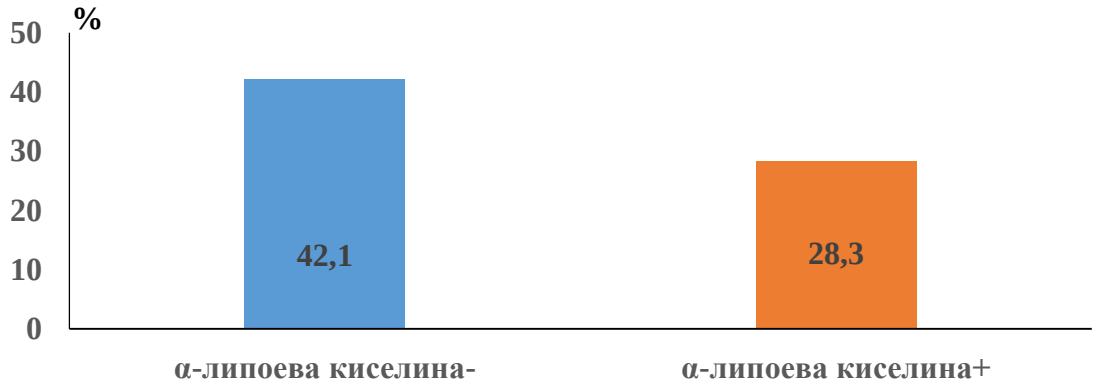
7. Приложение на α-липоева киселина

При участниците със захарен диабет тип 2 с различна давност на заболяването и данни за диабетна периферна полиневропатия е анализиран ефекта от системното приложение на алфа-липоева киселина върху показателите на автономния тонус. На Фигура 59 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в покой, на Фигура 60 е представена парасимпатиковата активност в хода на теста дълбоко дишане, на Фигура 61 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста Валсалва и на Фигура 62 са представени симпатиковата и парасимпатиковата активност в хода на теста ортостатична проба.

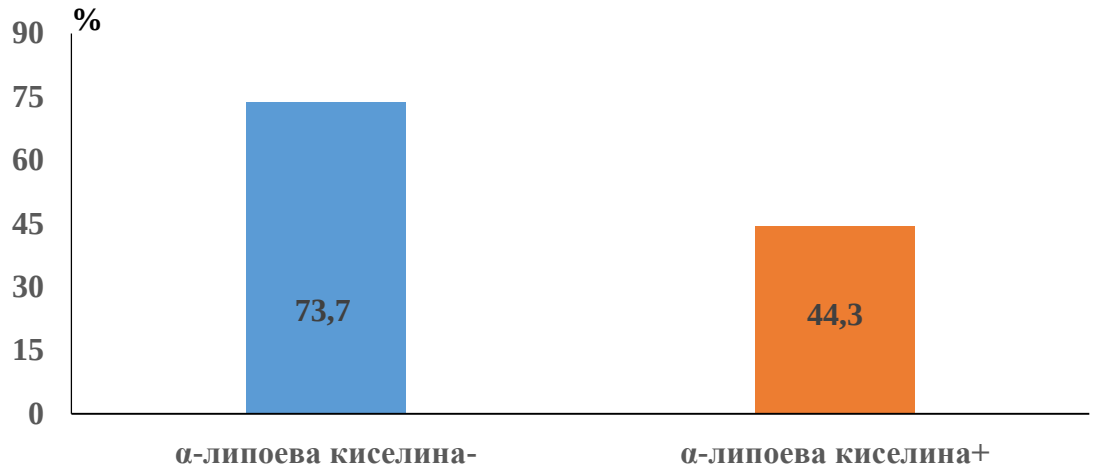
Фигура 59. Нарушена симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в покой в % в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



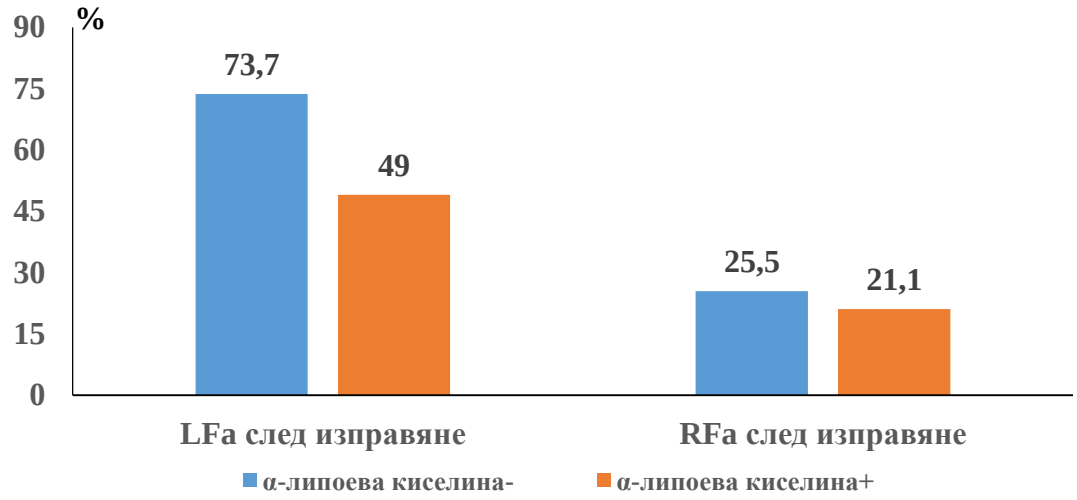
Фигура 60. Нарушена парасимпатикова (RFa) активност в хода на теста дълбоко дишане в % в групите според терапията с α-липоева киселина – под терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



Фигура 61. Нарушена симпатикова (LFa) активност в хода на теста Валсалва в % в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).

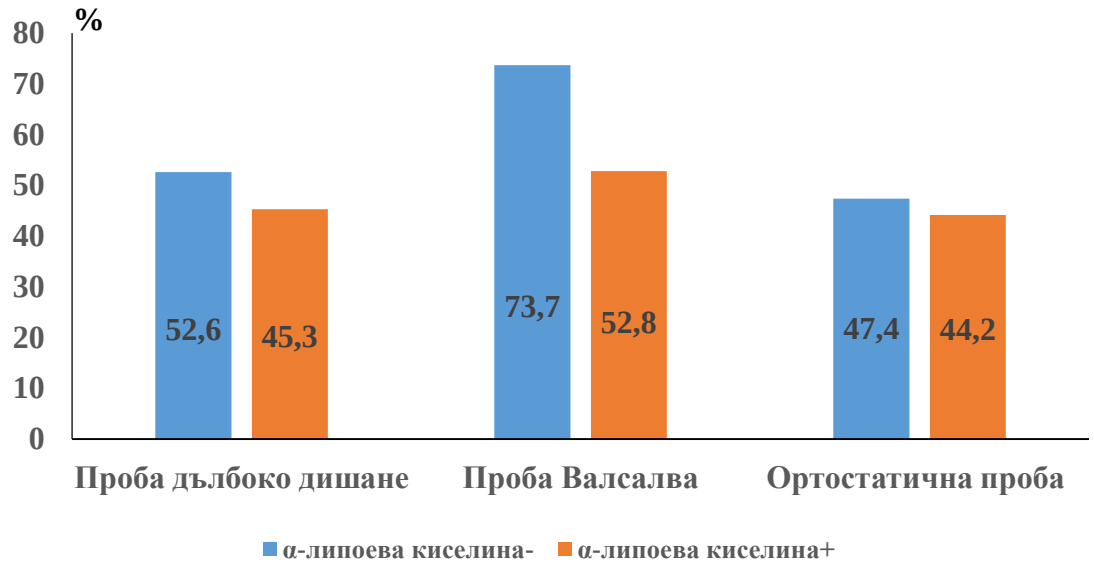


Фигура 62. Нарушена симпатикова (LFa) и парасимпатикова (RFa) активност в хода на ортостатична проба в % в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).

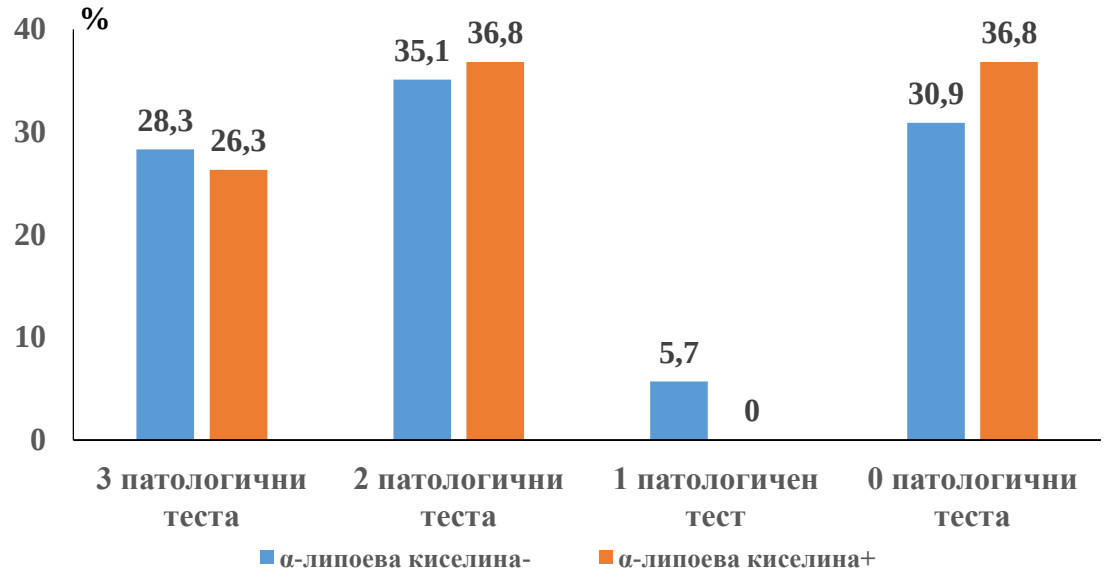


Данните за честотата на отделните патологични автономни тестове, общия брой патолотични тестове, наличието на сърдечно-съдова автономна дисфункция, както и наличието на ортостатизъм в групите според приложението на α-липоева киселина са представени съответно на Фигура 63, Фигура 64, Фигура 65 и Фигура 66.

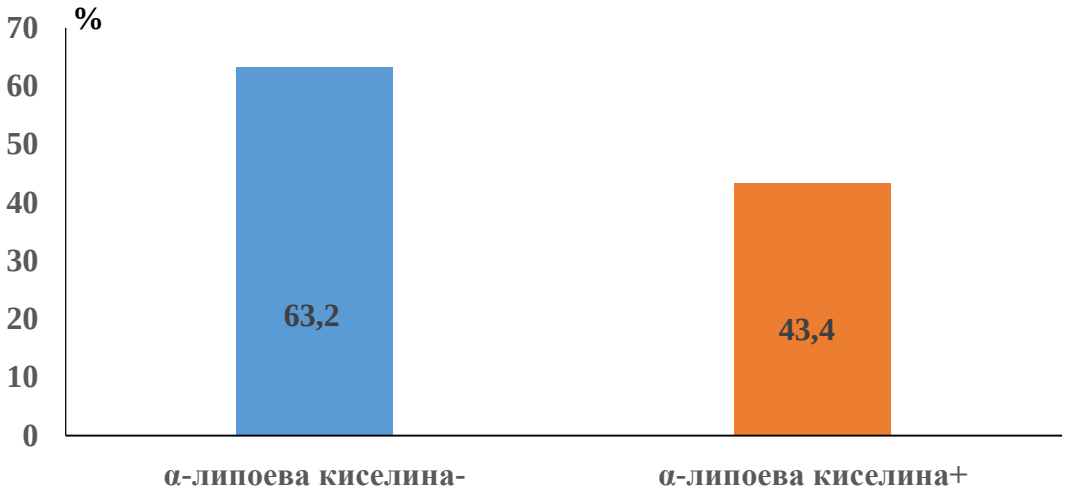
Фигура 63. Процент патологични автономни тестове в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



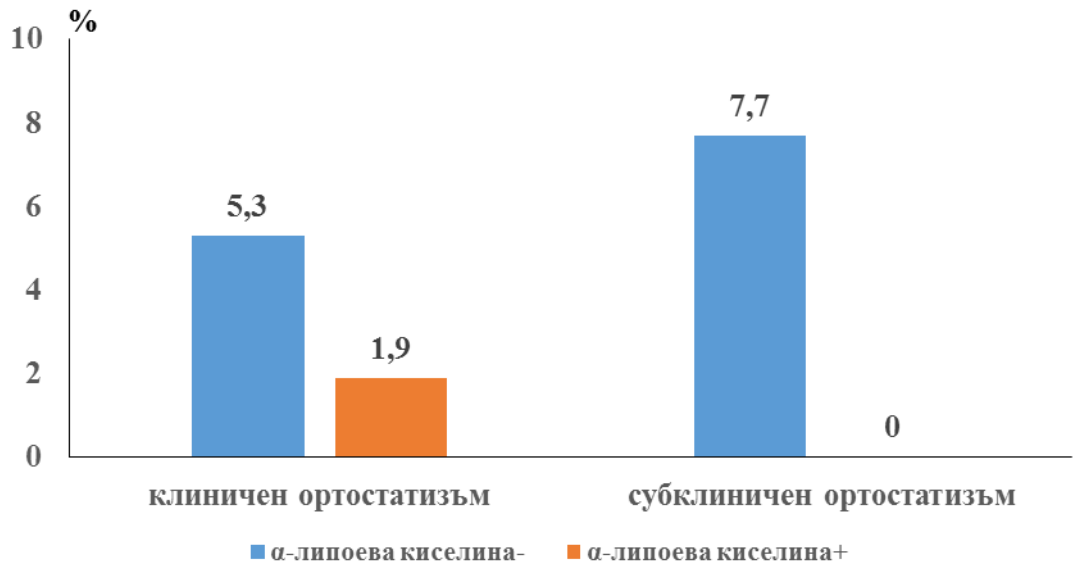
Фигура 64. Брой патологични проби в % в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



Фигура 65. 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 66. Честота на ортостатизъм (%) в групите според терапията с α-липоева киселина – на терапия (α-липоева киселина+) и без терапия (α-липоева киселина-).



ОБСЪЖДАНЕ

Наличието на САД е свързано с намалена очаквана продължителност на живота [55, 118, 275, 280, 455, 459] и е независим рисков фактор за смъртност при ЗД [347, 396, 485]. Мета-анализ показва двукратно по-висок риск за безболкова миокардна исхемия при наличие на САД [454]. Ниският ВСЧ е свързан с исхемичния инсулт [245]. Установена е потисната симпатикова и парасимпатикова активност при ЗД тип 2 и наличие на периферна съдова болест [67]. Автономният баланс в покой определя продължителността на живота и смъртността [459], докато динамичният баланс в отговор на стрес повлиява заболеваемостта и качеството на живот [455]. При пациенти с начална диабетна невропатия е установено засягане предимно на малките немиелинизирани вегетативни влакна [429]. Според Karamitsos и сътр. прогресията на диабетната автономна невропатия е най-сигнификантна през първите 2 години от нейното диагностициране, което подчертава важността на ранното диагностично уточняване на това състояние [223]. Резултатите от нарастващ брой проучвания при различни етнически групи показват, че САД започва в ранните етапи на нарушена глюкозна хомеостаза [381] и предполагат нейната мултифакторна обусловеност и връзката ѝ не само с гликемията, но и с други сърдечно-съдови рискови фактори, като нискостепенно възпаление, и компоненти на МС, които често са в комбинация с предиабет и наличие на инсулинова резистентност [159]. Намаленият ВСЧ се смята за потенциален механизъм за внезапна сърдечна смърт при лица със затлъстяване. Ето защо през последните години се наблюдава повишен научен интерес за оценка на сърдечно-съдовата автономна функция при наличие на различни метаболитни отклонения и инсулинова резистентност.

1. Сърдечно-съдова автономна функция и предиабет

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. 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.

По литературни данни, поради различните диагностични критерии, приложените тестове и подборът на популации (възраст на участниците, давност на ЗД) честотата на САД варира в широки граници [279, 439, 455, 459] от 1% при ЗД тип 1 с малка давност [108] до 90% при лица кандидати за панкреасна трансплантация [233]. Diacan Multicenter Study Group установяват 17% САД при ЗД тип 1 и 22% САД при ЗД тип 2 [493]. Парасимпатиковият тонус в хода на теста дълбоко дишане е нарушен при 29% от лицата с ЗД тип 2 с 5-годишна давност на заболяването [175]. Лека и умерена САД е установена при 33.8% и 13.0% от лицата със ЗД с давност под 18 месеца. [439].

Има данни и за наличие на изявена САД още към момента на диагностициране на НЗД тип 2 [232, 261, 355, 377] и дори при ЗД тип 1 [446, 494]. Подобно на ситуацията при ЗД с различна давност честотата варира в широки граници. Ratzmann и сътр. установяват ниска честота на нарушенията в трите автономни теста 2.1-7.3% към момента на диагностициране на ЗД тип 2 [355], до голяма степен сходни са данните на Zoppini и сътр., които докладват потвърдена САД в 1.8% и ранна САД в 15.3% от случаите със НЗД тип 2 [506], както и процентите за честотата на САД при давата пола в проучването на Lehtinen и сътр. [261]; докато според Rota и сътр. нарушена проба дълбоко дишане е налице при 28% от лицата със ЗД тип 2 [362] и Jyotsna и сътр. установяват парасимпатикусова дисфункция при над 40% и симпатикусови нарушения при 50% от изследваните с НЗД тип 2 спрямо 12% и 22% при НмГТ [218].

В редица проучвания състоянията на предиабет не са свързани с вегетативна дистония [24, 207, 260]. Singh и сътр. в популационно проучване установяват намален ВСЧ при НГГ [377]. Eriksson и сътр. установяват изолирана парасимпатикова дисфункция при НГТ [126]. Проучването Finnish Diabetes Prevention докладва 25% парасимпатикова и 6% симпатикова дисфункция при НГТ, без разлика преди и след

промяна в стила на живот [253]. Според Kannan и сътр. честотата на доказана САД при НГТ е 13,8% [222]. Ziegler и сътр. установяват 4.5% честота на САД при НмГТ, 8,1% при НГГ, 5,9% при иНГТ, 11,4% при НГГ+НГТ 11.4% и 11,7% при НЗД тип 2 [503].

Получените резултати в настоящото изследване 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 [478]. 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. Различията в използваните параметри за оценка на автономната функция биха могли да обяснят до голяма степен дискордантността на данните. Най-достъпния и често прилаган честотен анализ включва измерването само на ВСЧ, без да измерва дихателната аритмия, като този подход разделя спектъра на нискочестотен диапазон (Low Frequency - LF), включващ симпатикусови и парасимпатикусови модулации, и високочестотен (High Frequency - HF), включващ само парасимпатикусовата активност. Това съучастие на двата дяла на АНС в една част от спектъра – LF не позволява детайлна интерпретация на получените резултати по отношение независимата симпатикусова и парасимпатикусова активност [27]. 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 [451]. 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 [455, 459]. В подкрепа на това твърдение са хистологичните данни от кожна биопсия при пациенти с НГТ и ЗД с малка давност, където се наблюдават сходни морфологични промени и загуба на нервни влакна [384]. Важно е да се има предвид, че като предиктор за смъртност дори при лицата без подлежащи сърдечно-съдови заболявания [102], установеният намален парасимпатикусов тонус крие сериозен риск при лицата дори с минимални колебания в кръвната захар.

Директното сравнение между отделните категории на предиабет в настоящото изследване не показа значима разлика в автономния тонус, като плазмената глюкоза на гладно също не корелира с параметрите на симпатикова и парасимпатикова активност. За разлика от нашите наблюдения Min и сътр. установяват негативна корелация между всички параметри на ВСЧ и плазмената глюкоза на гладно [308], подкрепени от резултатите на Hemingway при мъже [189], Koskinen при жени [248], и Soares-Miranda при млади възрастни [391], докато Assoumou и сътр. и Singh и сътр. не докладват връзка между наличието на НГГ и сърдечно-съдовата автономна функция [29, 377]. Според други проучвания намален парасимпатиков тонус като първа проява на САД се установява при НГТ [126], но не и при НГГ [478], като при НГТ е наблюдавано въвличане и на двата дяла на АНС [222, 253, 503].

Нарушеният вагусов сърдечен контрол е сравнително ранна проява на невропатна увреда при ЗД [113], като наличие на субклинични форми на САД с предилекционно парасимпатиково ангажиране се установяват и при НЗД тип 2 [232, 261] и състоянията на предиабет [105, 126] - НГТ [331, 478], както и НГГ [377]. Следователно САД при предиабет е фенотипно сходна с началната автономна невропатия в ранните стадии на изявен ЗД [381] с предилекционно засягане на малките нервни влакна с изява на автономна дисфункция. Дали нарушеният глюкозен толеранс директно причинява увреда на нерва или е само компонент от панел вредни нокси е дискусионно [388]. Дисфункцията на АНС е първи етап на засягане при нарушена глюкозна регулация [443], последвана от структурно засягане на нервните влакна с развитието на автономна невропатия [389]. Естественият ход на прогресия на САД в контекста на нарушена глюкозна хомеостаза следва първоначално засягане на парасимпатиковия дял на вегетативната нервна система, последвано от въвличане на симпатикуса с денервация на апекса на сърцето с постепенно ангажиране и на базата [459]. При експериментални условия Hashimoto и сътр. потвърждават прогресията на САД от предиабет към ЗД при WBK/Kob плъхове със спонтанен ЗД, като първоначално се регистрира хиперактивност на симпатиковата нервна система, с последващо засягане на парасимпатиковата активност [186].

Вероятно дисгликемията не е единственият 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, албуминурия, 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. Проучването Steno-2 демонстрира позитивен ефект от включването на комплексна терапия с антидиабетни, антихипертензивни, антилипемични средства, аспирин и антиоксиданти на пациенти със ЗД тип 2, което води до намаляване на честотата на сърдечно-съдовите заболявания с 53% и редукция на САД с 63% [158]. 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. [159] Тъй като в проучването MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) силата на връзката на САД с няколко сърдечно-съдови рискови фактори – общ холестерол, тютюнопушене и сърдечно-съдова смъртност е силно модифицирана от наличието на ЗД [398], е необходима оценка на приноса на отделните метаболитни показатели независимо от гликемичните нива, за да се определи предиктивната стойност на тези маркери по отношение диагнозата, тежестта и прогнозата на автономното сърдечно засягане [158].

2. Сърдечно-съдова автономна функция и някои традиционни сърдечно-съдови рискови фактори при предиабет

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 ЗД тип 2 Voulgari и сътр. установяват подобен панел детерминанти на САД, включващ обиколката на талия, HвA1c, кръвната захар на гладно, наличието на артериална хипертония, LDL холестеролът, триглицеридите, и ACR [463].

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).

Доказани независими рискови фактори за САД са възрастта, давността на заболяването, гликемията, наличието на артериална хипертония, диастолното артериално налягане, тютюнопушенето, отношението общ/HDL холестерол, триглицеридите, ретинопатията, албуминурията, тежките хипогликемии и кетоацидозите при ЗД тип 1 [231, 395, 400]; възрастта, давността на заболяването, постпрандиална КЗ, HbA1c, хиперинсулинемия, ИТМ, наличието на затлъстяване, артериалната хипертония, общия холестерол и ACR при ЗД тип 2 [200, 395, 409]. При нива на кръвната захар под диабетния спектър данните не са така категорични.

В наличната литература възрастта е определена като една от най-силните детерминанти на САД независимо от глюкозния толеранс [165, 166, 325, 497], което категорично потвърждава установената силна реципрочна корелация с автономната сила при различните степени на глюкозен толеранс, независимо от наличието на МС и в изследваната кохорта като цяло. Възрастта участва като независима детерминанта в панела от маркери, определящи в голяма степен вариабилитета на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност в ранните етапи на нарушена глюкозна хомеостаза и при наличие на МС, като възраст > 53 години покачва риска за наличие на доказана САД, при чувствителност 76% и специфичност 61%. Противоположни са данните на Meyer е сътр., които не установяват корелация на автономния тонус с възрастта [305].

Въпреки данните за полово обусловени разлики в автономния тонус с намален барорефлексен отговор при жени на средна възраст [205], както и по-висока честота на САД при мъже [261], в настоящото изследване не се установи сигнификантна разлика в честотата на САД между двата пола. Тези данни са подкрепени от резултатите на Zoppini и сътр. [506] и на Gelber и сътр. [165], които също не установяват полови различия във ВСЧ в хода на тестовете дълбоко дишане и Валсалва.

В проучването Hoorn гликемичният контрол е една от най-силни детерминанти за САД [166]. Автономната дисфункция е свързана, както с инсулиновите нива [266, 431, 442, 470], така и с нивата на КЗ [266, 373, 377] при лица без ЗД. Не е изненадваща установената независима връзка на плазмената глюкоза на 120-минута в хода на ОГТТ със симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна функция при МС и с парасимпатиковата и общата автономна активност при нарушен глюкозен метаболизъм. От една страна САД е свързана с повишен риск за смъртност, от друга страна в проучването DECODE е докладвана по-висока предиктивна стойност на кръвната захар на 120-минута по отношение на риска от сърдечно-съдова смъртност в сравнение в гликемията на гладно [100, 101]. При лица със ЗД тип 2 ВСЧ намалява с покачването на постпрандиалната КЗ [200]. Sima и Chakrabarti установяват, че приложението на акарбоза за 4 месеца и понижаването на постпрандиалната КЗ в експериментални условия при BB/W плъхове превентира развитието на автономна невропатия [375]. При продължително глюкозно мониториране ниският ВСЧ е свързан с глюкозните екскурзии [199]. Вариабилитетът на КЗ повлиява симпато-вагалния баланс посредством повишен окислителен стрес и секреция на проинфламаторни цитокини [109, 149]. Коефициентът на вариабилност на КЗ, както и параметрите на вариабилност на НвА1с са независимо асоциирани с наличието на САД при лица със ЗД тип 2 с лош гликемичен контрол [215]. Доказана е и независимата асоциация на САД с HbA1c при ЗД тип 2 [85, 200]. Тези данни са в подкрепа на нашите резултати, които показват повишен риск за САД при ниво на HbA1c > 6.0%, при чувствителност 66% и специфичност 60%. От друга страна Lehtinen и сътр. не установяват връзка на САД с гликемичния контрол при НЗД тип 2 [261], Laitinen и сътр. не намират връзка между парасимпатиковата активност и кръвната захар, инсулина и НвА1с [253] и Panzer и сътр. докладват зависимост между кръвната захар на гладно и нарушеното възстановяване на СЧ след физическа активност, като маркер за намалена парасимпатикова активност, дори при стойности под диабетния спектър [331].

През последните години се наблюдава пандемично увеличаване на честотата на затлъстяване и оформения МС като цяло сред населението, свързана със съвременния начин на живот [477]. Асоциация на САД със затлъстяването е установена при изследвания на животински модели, където се наблюдава значимо намалена симпатикусова активност [56]. При изследвания на хора резултатите не са така категорични, като се наблюдава нарушен ВСЧ за сметка на понижена парасимпатикусова [488] или симпатикусова [340] функция, или на двете едновременно [411], като също така е наблюдавана и парадоксално повишена активност на симпатиковия дял [488].

Затлъстяването вероятно е въвлечено в нарушаването на автономната функция и следователно контролът на телесното тегло може да допринесе за намаляване на невропатните усложнения [439]. В настоящото проучване е оценена и ролята на отделните параметри, характеризиращи разпределението на мастната тъкан в организма, върху автономния баланс. Малко са проведените проучвания, сравняващи различините показатели за мастна тъкан с наличието на автономна дисфункция.

Генерализираното затлъстяване, определено посредством процента на общотелесната мастна маса и ИТМ, вероятно не оказва негативен ефект върху автономния тонус. Резултатите от настоящото проучване при разделяне на участниците в групи спрямо ИТМ не показват сигнификантна разлика в автономната активност между групите с наличие на затлъстяване спрямо нормалното телесно тегло. Въпреки изводите на няколко проучвания, които показват корелация на ИТМ с наличието на САД [251, 344], както и на общотелесното мастно натрупване с нарушенията във ВСЧ [56, 340, 411, 488], повечето изследвания отхвърлят подобна връзка [77, 155, 239, 306, 346, 473, 395] в съответствие с нашите резултати. Широко разпространено е схващането, че инсулиновата резистентност е подлежащия патогенетичния механизъм отговорен за развитие на САД [161]. Добре известно е, че нивото на инсулинова резистентност корелира предимно с висцералната, а не с общотелесната мастна маса [106], чиито маркер е ИТМ, и следователно не е изненадващо, че ИТМ не се явява предиктор на автономна дисфункция.

В настоящото изследване 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. Литературните данни са в подкрепа на установените от нас зависимости, като преобладава схващането за тясна корелация на абдоминалното натрупване със степента на автономен дисбаланс [83, 473], включително при НГТ [253]. Обемът на висцералната мастна тъкан корелира и с повишеното съотношение симпатикова/парасимпатикова активност като израз на нарушения симпато-вагален баланс с доминация на симпатиковия тонус [273]. Assoumou и сътр. [29] и Koskinen и сътр. [248] определят антропометричното измерване на обиколката на талия като най-силен предиктор за намален ВСЧ. Beske установява независима корелация между висцералната мастна тъкан и намаления барорецепторен рефлекс при мъже [43]. Farah и сътр. и Damodaran и сътр.

регистрират автономна дисфункция за сметка на вагусова хипоактивност и симпатикусова хиперактивност при централно мастно натрупване [94, 139]. АНС инервира мастните депа, които са позитивно асоциирани с продукцията на катехоламини от автономните нерви [96, 249]. Биологичният механизъм, чрез който висцералната мастна маса допринася за нарушенията на сърдечната автономна функция, най-вероятно е свързан с производството и секрецията на множество цитокини [333, 336]. Лицата със затлъстяване вероятно имат повишена пресинаптична симпато-адренална функция и потиснат сърдечно-съдов отговор при таргетните органи [343].

Хиперинсулинемията, ендотелната дисфункция и свръхпродукцията на цитокини са вероятните съпътстващи механизми в развитието на САД [455, 459] 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. Тъй като симпатиковия дял модулира артериалното налягане посредством барорецепторния рефлекс, преходният период на симпатиков ексцес вероятно е свързан с up-регулация на барорецепторния рефлекс, което от своя страна води до повишаване на артериалното налягане при стрес. Впоследствие потискането на симпатиковата активност е свързано със загуба на регулаторната функция на симпатикуса и невъзможността за down-регулация на барорецепторния рефлекс, в резултат на което артериалното налягане остава повишено и в покой [450, 451].

Нашите резултати се подкрепят от данните в литературата за независима връзка на САД с артериалната хипертония при ЗД тип 2 [210], за връзка на систолното и диастолното артериално налягане с намалена симпатикусова и парасимпатикусова активност [189, 308], за взаимовръзка на диастолното артериално налягане с автономния тонус при ЗД тип 1 [231], за асоциация изолирано само на систолното артериално налягане с повишено отношение LF/HF като мярка за симпато-вагален баланс при жените [248], както и с намален общ и парасимпатикусов тонус, при повишена сърдечна честота при млади възрастни [391]. Установено е, че при 5-годишно проследяване на

пациенти със ЗД тип 1 ниската барорефлексна чувствителност в началото не прогресира до САД, но е предиктор за повишаване на систолното артериално налягане през нощта, както и барорефлексният отговор при дълбоко дишане е предиктор за повишено 24-часово измерено АН [250]. Ayad и сътр. установяват, че честотата на артериалната хипертония се увеличава с тежестта на САД, която е независим рисков фактор за артериална хипертония (odds ratio 2.86) и профилът САД/артериална хипертония е сигнификантно свързан с наличието на микро- и макроваскуларни усложнения при ЗД [32]. Следователно всички лица със САД и ЗД следва да се скринират за артериална хипертония и обратно. Налице са и проучвания, които отхвърлят връзка на артериалната хипертония с автономната функция [29, 75, 260, 305].

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 [62]. Не се установи корелация между отделните липидни показатели и честотните параметри за симпатикова и парасимпатикова активност в изследваните групи. Публикувани са изследвания с еднопосочни данни [166, 305]. Липсата на връзка на между автономната активност и „атерогенна триада" е потвърдена в няколко проучвания, както по отношение на триглицеридите, [29, 248] така и на HDL холестерола [29, 189, 308, 391]. От друга страна Christensen и сътр. установяват негативна връзка на ВСЧ с нивата на общия и LDL холестерола при мъже с и без данни за исхемична болест на сърцето [81], подкрепени и от изследването на Danev и сътр. [95]. Наличие на корелация на триглицеридите с парасимпатиковият тонус в хода на теста дълбоко дишане [175], както и с всички честотни параметри на автономния контрол [164, 189, 242, 308, 346, 391] също е докладвана. По отношение на HDL холестерола е показана негативна връзка с отношението LF/HF и LF на популационно ниво [29], докато LF/HF е свързано с нивата

на HDL при мъже с интелектуални увреждания [75]. На базата на тези резултати е изказано предположение за важната роля на вагусовия контрол върху плазмените нива на липидите при сърдечно-съдови заболявания.

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.

3. Сърдечно-съдова автономна функция и метаболитен синдром

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.

Наличието на МС и увеличаването на броя на метаболитни компоненти е свързано с увеличаване честотата на хроничните усложнения при ЗД тип 2 [89]. Isomaa и сътр. установяват по-висока честота на дистална невропатия при МС [209]. Наличието на оформен МС корелира с потиснатия автономен тонус дори при лица без ЗД [29, 51, 282], където единствена независима детерминанта на САД се явява НГГ [35]. Licht и сътр. установяват връзка между симпато-вагалния дисбаланс и МС, броя на метаболитните нарушения, както и с всяко отделно нарушение [269]. Въпреки че много проучвания демонстрират връзка на МС с невропатията, повечето са крос-секционни, включват лица със ЗД и приемат различни определения за невропатия. Не е ясен и процента невропатия, която се дължи на МС. Тъй като МС е широко разпространен се предполага, че влиянието му за развитието и прогресията на невропатията е голямо, но остава да бъде уточнено. Влиянието на различните метаболитни компоненти също не е напълно изяснено [63]. Като пример De Block и сътр. установяват връзка на затлъстяването с невропатията [99], докаго други проучвания не потвърждават тази връзка [441, 424]. Докато Tesfaye и сътр. докладват независима връзка между автономната и периферната невропатия и различни кардио-метаболитни параметри - високи серумни нива на триглицеридите, ИТМ, тютюнопушенето и артериалната хипертония [424], то едновременното наличие на множество метаболитни нарушения, като артериална хипертония, ЗД тип 2 и дислипидемия, също е свързано с потискане на сърдечно-съдовата автономна функция [268]. Не е изяснена и взаимовръзката на различните метаболитни компоненти и невропатията, дали е необходима специфична комбинация от метаболитни параметри за развитие на невропатия и дали ефектите на индивидуалните компоненти са адитивни или синергични.

Нашите резултати са подкрепени от наблюденията на Lu и сътр., че оформеният МС е с висока предиктивна стойност за наличие на САД [281]. Голям брой проучвания потвърждават наличието на автономен дисбаланс при МС [29, 59, 72, 75, 164, 307, 308, 248, 353, 420]. Известно е по-ранното засягане на повърхностно разположените парасимпатикови нервни влакна в хода на увеличаващ се метаболитен риск [72] и следователно нашето проучване подкрепя твърдението, че нарушенията в автономния баланс се явяват на ранен етап от развитието на МС с парасимпатикусово засягане, като авансирането на метаболитните отклонения води до симпатикусова хиперактивност свързана с инсулиновата резистентност [128, 254, 289]. При прогресиране на метаболитния риск с натрупнате на повече рискови компоненти съответно прогресира и намаляването на ВСЧ, като отражение на автономната функция [164, 353]. Резултатите

ни подкрепят интегралната роля на АНС при пациентите с метаболитни отклонения. Дали затлъстяването е инициращ фактор за МС [422] или първично нарушение в автономната функция води до нарушение на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос [60], остава неясно.

Доказан рисков фактор за САД при ЗД тип 1 е лошият гликемичен контрол, докато при ЗД тип 2 като рискови фактори се очертават: гликемичния контрол, наличието на периферна невропатия, ретинопатия и нефропатия, наличието на артериална хипертония, дислипидемия, затлъстяване и тютюнопушене [396, 439, 475]. Подобряването на гликемичния контрол ефективно предпазва пациентите със ЗД тип 1 от развитие на диабетна периферна полиневропатия и САД [23, 291], но само умерено забавя тяхната прогресия при ЗД тип 2 [208]. Следователно вероятно в патогенезата на невроналното засягане при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 участват различни подлежащи механизми. Инсулиновата резистентност се приема за ключовият механизъм отговорен за развитието на МС и докато причината за инсулиновата резистентност остава не напълно изяснена, като един от вероятните подлежащи механизми се приема автономната дисфункция [289]. Инсулинът и симпатиковата активност реципрочно се потенциират взаимно [128], но кое съществува първично и води до порочния кръг на метаболитните отклонения остава дискусионен въпрос [457].

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 инсулинова резистентност, оценено посредством 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 хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност, съпоставено с дискретните

флуктуации в нивото на кръвната захар [266]. Установена е негативна корелация между ВСЧ и HOMA-IR при здрави възрастни лица [399]. Watkins и сътр. съобщават за наличие на значима корелация между нивата на кръвната захар в диапазона на нормогликемията и ИРИ на гладно и намалената барорецепторна чувствителност, като ИРИ показва по-силна асоциация [470]. Тези данни са потвърдени при НЗД тип 2 [431], при ЗД тип 2 и автономна невропатия, засягаща парасимпатикусовият дял на АНС [175], както и при ЗД тип 2 с малка давност и автономна дисфункция със симпатикова хиперактивност [53]. Симпатико-вагалният дисбаланс в нощните часове с предоминиране на симпатикуса директно също корелира с HOMA-IR при лица с НмГТ, НГТ и ЗД, като САД се влошава с влошаването на глюкозния толеранс [338]. При НмГТ продължителната умерена хиперинсулинемия води до нарушен циркаден ритъм на сърдечно-съдовата автономна активност. Следователно ранните промени в нервните влакна, инервиращи сърцето, под въздействието на инсулиновата резистентност, вероятно са потенциален механизъм, медииращ патофизиологичната връзка между НГТ и сърдечно-съдовите заболявания [341]. Симпато-вагалният дисбаланс пресинаптично инхибира ацетилхолиновото освобождаване [442]. В невроните инсулиновата резистентност е свързана с нарушаване на невротрофните ефекти на инсулина и митохондриална дисфункция с генериране на оксидативен стрес [236, 237]. Следователно наличието на инсулинова резистентност, независимо от причината, нарушава способността на инсулина да активира сърдечно-съдовата автономна функция [332].

Данните за връзка между хиперинсулинемията и наличието на вегетативна дисфункция независимо от глюкозните нива още веднъж потвърждават наличието на САД в най-ранните етапи на патогенезата на глюкозните нарушения – при НмГТ и развита инсулинова резистентност, както и при състоянията на предиабет.

Докато наличието на инсулинова резистентност и МС подтискат вагусовата сила, наличните до момента литературни данни по отношение на симпатиковия тонус са разнопосочни. Редица проучвания показват автономен дисбаланс за сметка на симпатикусова хипоактивност [29, 59, 72, 75, 164, 307, 308] или хиперактивност [248, 353, 420]. Хиперактивността на симпатиковия дял е основна характеристика на голям брой метаболитни и сърдечно-съдови заболявания при лица с МС [98, 269, 356, 420, 500]. В проспективно проучване се съобщава, че САД със симпатиковата хиперактивност води до затлъстяване при НмГТ [295]. При МС се наблюдава симпатикова хиперактивност [202], която корелира с HOMA-IR [176]. Brunner и сътр. установяват, че хроничният стрес, свързан със симпатикова хиперактивност, вероятно е причина за развитието на

МС [59]. От друга страна натоварването с глюкоза и релативната хиперинсулинемия при лица с различна степен на затлъстяване и наличие на инсулинова резистентност не води до симпатикова активация, като симпатиковия тонус се понижава прогресивно с увеличаване на ИТМ и корелира с инсулиновата резистентност, което може да бъде вследствие на инсулинова резистентност на СНС [349, 350]. Ниска симпатикова активност при затлъстяване и инсулинова резистентност е докладвана и от други автори [239, 251, 488, 343]. Намалена симпатикова активност е демонстрирана и в експериментални условия при модел плъхове с предиабет и затлъстяване [22]. При гризачи ниската симпатикова аткивност в резултат на лезии в хипоталамуса е рисков фактор за морбидно затлъстяване в бъдеще [56, 57]. Вероятно не само лицата с висок ИТМ, но и наличието на инсулинова резистентност е свързано с повишена пресинаптична и потисната при прицелните органи симпатоадренална функция [343].

Остава въпросът дали инсулиновата резистентност е причина за автономна дисфункция, а не последица на налична автономна увреда [72]. На базата на данните за връзката на ВСЧ с HOMA-IR при НмГТ [399] и за нарушен автономен баланс при високо рискови групи лица с НмГТ [150, 203] и в ранните етапи на нарушения в глюкозния метаболизъм [70], е изказано предположение, че потиснатият парасимпатиков тонус е първопричина за развитието на инсулинова резистентност и ЗД тип 2 [322]. САД е установена при лица с наличие само на едно метаболитно отклонение и без наличие на сърдечно-съдови заболявания, докато инсулиновата резистентност е налице при наличие на минимум 2 метаболитни отклонения и следователно авторите заключават, че вероятно САД предхожда инсулиновата резистентност при инициацията на МС [72].

Проспективното проучване Hoorn във високо рискова популация не доказва връзка между наличието на САД и честотата на ЗД тип 2. При 10-годишно проследяване на лица с НЗД тип 2 повишените нива на инсулин изходно имат предиктивна роля за развитието на парасимпатикова дисфункция [431]. При проспективно проследяване на лица без ЗД нито НГГ, нито хиперинсулинемията са свързани с по-бързо намаляване на ВСЧ [371]. Следователно описваната в крос-секционни проучвания връзка вероятно рефлектира обратна причинност [196].

Singleton и Smith обобщават, че 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 изява на невропатна болка, нарушени сетивни модалности и ранна автономна дисфункция [379].

4. Сърдечно-съдова автономна функция и нискостепенно възпаление

Натрупват се все повече данни за връзка на нискостепенното възпаление със САД, опосредствана от холинергичните невронални пътища [452]. Приема се, че холинергичните противовълпалителни пътища оказват тонична инхибиция на вродените имунни реакции [271] и в случай на продължително липсващо затихване довеждат до повишена заболеваемост и смъртност [426, 428, 455, 459]. Загубата на автономен контрол корелира с нивата на висцералните проинфламаторни адипоцитокини [271]. CRP е острофазов белтък, неспецифичен маркер за възпаление [337]. Подборът за оценка на връзката на hsCRP като маркер за възпаление с автономния тонус в настоящото проучване се базира на данните от големи проспективни проучвания, които докладват независима от традиционните рискови фактори предиктивна роля на hsCRP за развитието на сърдечно-съдови заболявания и ЗД [145, 146, 154, 358-360], включително препоръките на AHA (American Heart Association) и CDC (Center for Disease Control and Prevention) от 2002 година, които включват hsCRP като единствен надежден възпалителен маркер за допълнителна оценка на риска от сърдечно-съдови събития [335]. Сърдечно-съдовият риск при предиабетните състояния също е категоризиран на базата на нивата на hsCRP [71]. Връзка между нивата на CRP, като маркер за възпаление, и ВСЧ е демонстрирана, както при НмГТ [25, 255, 368, 399, 426, 460], на популационно ниво [376], така и при НЗД тип 2 [271], ЗД тип 2 [21], и комбинацията ЗД тип 2 и МС, където CRP корелира със симпатиковата хиперактивност [28].

За разлика от горепосочените данни 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.

5. Сърдечно-съдова автономна функция и неензимно гликиране

Натрупването на крайни продукти на гликирането (AGEs) в тъканите под въздействието на хипергликемията посредством процес на гликооксидация е един от доказаните патогенетични механизми за развитие на диабетна невропатия [370]. AGEs

се установяват в повишени концентрации в периферните нерви [466], където се натрупват в цитоскелетните протеини и миелина и са предпоставка за развитието на аксонална дегенеративна невропатия [365]. Измерването им може да бъде осъществено, както в серум, така и неинвазивно чрез кожна автофлуоресценция с апарат AGE-Reader [313]. Този метод за оценка на тъканната акумулация на AGEs е приложен в настоящото изследване. Въпреки някои лимитиращи фактори, методът се утвърждава като надежден за измерване на общото количество натрупани AGEs в организма [299]. До този момент няма достатъчно данни за зависимостите между натрупването на AGEs и автономната дисрегулация при различните степени на глюкозен интолеранс в диапазона под прага за изявен ЗД.

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 [300] и дефинирането им като предиктивни маркери за развитието на хронични усложнения на ЗД и независим сърдечно-съдов рисков фактор [365, 405], 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.

6. Сърдечно-съдова автономна функция и QTc интервал

QTc интервалът е доказан предиктор за аритмии и обща и сърдечно-съдова смъртност, както при ЗД с различна давност на заболяването [82, 90, 274], така и при НЗД тип 2 [314, 352] и при лица без отклонения в глюкозната хомеостаза [444, 504]. В литературата се натрупват данни за тясна връзка между удължения QTc интервал и САД при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 [421], като дължината на QTc интервал е линеарно свързана с тежестта на САД [220]. Редица проучвания не потвърждават връзката между QTc

интервала и наличието на САД при ЗД [301, 354, 462] или докладват наличие на слаба асоциация [504].

Като част от панела класически кардио-метаболитни маркери, определящи вариабилитета на симпатиковата, парасимпатиковата и общата автономна активност при нарушена глюкозна хомеостаза, и симпатиковата и общата автономна активност при наличие на оформен МС в настоящото изследване, QTc интервалът се очертава като основна детерминанта за САД в ранните етапи на нарушен глюкозен метаболизъм и при наличие на МС. В регресионния модел за определяне на предиктивните променливи за наличие на САД в изследваната кохорта QTc интервалът > 423 ms е с чувствителност 65% и специфичност 61%. В подкрепа на тези данни е докладваната връзка между удължеият QTc интервал и намаления ВСЧ при ЗД тип 1 [402] и корелация между удължения QTc интервал и вагусовата дисфункция при ЗД тип 2 [413]. Pappachan и сътр. също определят QTc интервалът като диагностичен маркер за САД с добра чувствителност и специфичност при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 [334]. Тъй като корелация между QTc интервала и общия автономен тонус е докладвана при състояния на предиабет, удължеият QTc интервал може да се приеме като израз на автономно нарушение, характеризиращо лица с инсулинова резистентност и НГГ или НГТ [147].

7. Сърдечно-съдова автономна функция и албуминурия

Отношението албумин:креатини (ACR) е независим рисков фактор за сърдечно-съдова смъртност, както при ЗД [167], така и при НмГТ [192, 193]. Позитивната корелация между САД, включително субклиничните форми на САД [364, 474] и наличието на албуминурия при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 е доказана [85, 116, 226, 231, 409]. В настоящото изследване се оцени връзката между ACR и сърдечно-съдовата автономна функция при различни степени на глюкозен толеранс и наличие на МС. Установи се 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. Hsiao и сътр. потвърждават прогресивното потискане на ВСЧ с увеличаването на ACR при ЗД тип 2 [200]. От друга страна в проучването на Smulders и сътр. е показана позитивна връзка на САД с ACR при различни степени на нарушен глюкозен толеранс [390]. САД корелира с албуминурията и при лица с НмГТ и първостепенни родственици със ЗД тип 2 [150]. Необходими са допълнителни

проучвания за потвърждaване на независимата връзка на ACR с наличието на вегетативна сърдечна дисрегулация при различни степени на нарушена глюкозна хомеостаза.

8. Сърдечно-съдова автономна функция и диабетна периферна полиневропатия

В наличната медицинска литература честотата на периферната полиневропатия в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс варира в диапазона 0-29% при еугликемия [52, 110, 114, 151, 157, 178, 185, 258, 261, 282, 319, 468, 482, 500], 4-49% при предиабет [52, 114, 151, 157, 178, 201, 222, 258, 272, 282, 367, 482, 500] и 4-50% при НЗД тип 2 [52, 85, 114, 157, 178, 258, 261, 282, 374, 397, 419]. Тази голяма вариация вероятно се дължи на подбора на изследваната популация, избора на диагностични методи и критерии. Резултатите от настоящото поучване са в подкрепа на тези данни, като 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. Тези данни потвърждават резултатите на Duksal и Sahin и сътр. за нарушения в тестовете за проводимост на н. суралис при 20% от лицата с предиабет [112, 367]. Ограниченият брой проучвания, оценяващи сензорната полиневропатия при лица със захарен диабет тип 2 с малка давност, докладват около 20% честота в тази популация [110, 484]. Противно на горепосоченото нашите резултати установяват 60% сензорна полиневропатия в тази кохорта и това различие подчертава нуждата от големи проучвания в тази насока. Що се отнася до НмГТ Delaney и сътр. демонстрират нарушена термочувствителност [103], докато Lehtinen и сътр. не установяват сетивни нарушения [261], както и Divisova и сътр. не докладват дефицит в нервната проводимост [110], което е в съответствие с нашите данни.

Смята се, че при лицата с предиабет и НЗД тип 2 периферната невропатия се манифестира предимно със засягане на малките нервни влакна, които медиират сетивните функции [177, 207, 389, 407]. В подобно на нашето проучване основните харктеристики на диабетната периферна полиневропатия при предиабет и НЗД тип 2 с

кратка давност са характеризирани с преимуществено въвличане на малките нервни фибри без електрофизиологични данни за засягане на големите нервни влакна [110]. Въпреки че дисфункцията на немиелинизираните нервни влакна като най-ранен невронален дефицит вероятно е недоотценена в настоящото изследване, рискът от диабетно стъпало е първично асоцииран със сетивните модалности на големите нервни влакна. Следователно нашето проучване е фокусирано върху електроневрографската оценка на периферните нерви, която се оказва първият обективен количествен маркер за наличието на периферно нервно засягане [423].

Соматичната и автономната невропатия при предиабет са клинично идентични с невропатията в ранните стадии на изявен ЗД [379], като при ЗД тип 2 е установена корелация между САД и сензо-моторната полиневропатия [392] и наличието на соматична невропатия е независим предиктор за нарушена проба дълбоко дишане, като маркер за парсимпатиково засягане [404]. Singleton и Smith обобщават, че малките отклонения в кръвно-захарните нива и наличието на инсулинова резистентност при предиабет са в състояние да засегнат единствено малките и сетивната модалност на големите дистални нервни влакна с изява на болков синдром и автономна дисфункция [388]. Следователно не е изненадваща установената позитивна корелация между амплитудата на сетивния нервен акционен потенциал (СНАП) 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. От друга страна предвид данните на Gibbons и сътр. за умерени корелационни коефициенти между различните неврофизиологични тестове, оценяващи малките, големите и автономните периферни нервни влакна е изказано становище, че тези тестове мерят различни неврофизиологични параметри и не са взаимно заменяеми [2010]. Töyry и сътр. докладват, че при 10-годишно проследяване на лица със ЗД тип 2, параметрите на автономната и соматичната невропатия не корелилат по между си, като изследователският екип ги определя като две отделни състояния, които се развиват независимо, вероятно поради различни подлежащи патофизиологични механизми [432]. Young и сътр., въпреки че установяват корелация между електрофизиологичните показатели на соматичните нервни влакна и автономните рефлексни тестове, докладват превалиращо засягане на автономните нервни влакна при болезнена невропатия, като израз на засягане на малките влакна, и по-изразено засягане на големите нервни влакна

при наличие на невропатна язва. На базата на тези данни те изказват предположение за различно етиологично влияние върху малките и големите нервни влакна при ЗД като предоминантно засегнатите нервни влакна определят и клиничните симптоми [484].

Като доказан рисков фактор за периферна нервна увреда, възрастта корелира негативно с амплитудата на СНАП на н. суралис и честотата и тежестта на невропатията агравират при възрастни индивиди [37, 85, 97, 115, 151, 152, 282, 419, 468, 484, 500]. Все пак има някои противоречиви данни, които отхвърлят тази зависимост [185, 472].

Въпреки безспорните данни за увреждащия ефект на кръвната захар върху периферната нервна система [463], много от детайлите на това взаимодействие все още не са изяснени. Противоречиви са мненията относно едноличната водеща роля на хипергликемията *per se* за развитието на невропатия или съучастието на другите метаболитни компоненти. Предвид подлежащата патогенеза за развитието на невропатия, Singleton и сътр. подкрепят преимуществената роля на дисгликемията, чиито директен невротоксичен ефект води до формирането на AGEs с последваща генерация на свободни радикали и потискане на азотния оксид (NO) и като краен ефект се нарушава вазодилатацията на малките артериоли и настъпва тъканна исхемия [381]. В друго проучване Singleton и сътр. се загатва, че компонентите на метаболитния синдорм са независимо свързани с риска от мозъчен инсулт, докато хипергликемията вероятно представлява по-важен фактор за развитието на диабетна периферна полиневропатия [378]. Някои епидемиологични проучвания също изтъкват ролята на гликемичния контрол за развитието на периферна полиневропатия при лица със ЗД тип 2 [151, 185]. В подкрепа на получените резултати за връзка между диабетната периферна невропатия и плазмената глюкоза на гладно в изследваната кохорта Davis и сътр. установяват подобна корелация при изявен ЗД тип 2 [97], Hsu и Shaw и сътр. докрадват така зависимост в ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс под приетите за диагностични за ЗД стойности [201, 374]. Тези данни подчертават ниската чувствителност на настоящите прагови диагностични стойности на кръвната захар за ЗД [319] 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 захарния диабет.

HbA1c се приема за доказан независим рисков фактор за развитието на невропатия при всички типове ЗД [78, 85, 152, 294, 463, 468]. Като доказано надежден маркер не само за диагноза на изявен ЗД, но и за диагноза на състоянията на предиабет [415], е оценена и връзката на електрофизиологичните показатели на периферната нервна проводимост с

нивото на HbA1c. В потвърждение на нашите резултати за негативна корелация между параметрите на нервна проводимост и нивата на HbA1c и плазмената глюкоза на гладно са данните на Lehtinen и сътр. при НЗД тип 2 [1989]. Рискът за развитието на диабетна периферна полиневропатия при предиабет, диагностициран на базата на нивото на HbA1c, е с 11% по-висок [228]. Dyck и сътр. изчисляват индекс на гликемична експозиция на базата на HbA1c, възрастта към момента на диагностициране и давността на ЗД, който отчита 30% от вариабилитета на невроналното засягане [115]. Следователно може да се предположи, че други рискови фактори съучастват в генезата на диабетната периферна невропатия.

Настоящото проучване е фокусирано и върху пряката оценка на връзката на МС като цяло и отделните метаболитни параметри с невроналната проводимост. Въпреки натрупаните убедителни данни, че наличието на оформен МС е водещ рисков фактор за развитието и прогресията на периферна невропатия при лица без изявен ЗД [209, 303, 385, 387], както и на диабетната периферна полиневропатия [379], в настоящото изследване не се регистрира разлика в отделните параметри на нервна проводимост за сетивните и моторните модалности на изследваните периферни нервни влакна. В медицинската литература е показана мултифакторна обусловеност на диабетната периферна полиневропатия, включваща отделните компоненти на МС [424], и е дефинирано понятието "метаболитна невропатия" [63]. Получените резултати показват корелация между показателите за абдоминално затлъстяване и функцията на н. суралис. В подкрепа на тези данни са вече докладваната връзка на затлъстяването с наличието на периферна невропатия при доказан ЗД [424, 441, 481]. По отношение на централното затлъстяване данните са още по-убедителни като наличието му се оказва рисково и при НмГТ [282]. Обиколката на талията е представена като независим рисков фактор за диабетна периферна полиневропатия при ЗД тип 2 [463] и състоянията на предиабет [500]. Следователно наличието на затлъстяване, особено абдоминално, се предполага, че би могло да се приеме за модифицируем рисков фактор за периферна нервна дисфункция, особено в ранните етапи на нарушения в глюкозната хомеостаза.

В настоящото изследване е разгледана и дислипидемията като компонент на МС. Въпреки натрупващите се данни от клинични изследвания за предиктивната роля на триглицеридите за тежестта на периферната невропатия при ЗД [424, 441, 463, 472, 502], като тази ключова роля, опосредствана от окислителния стрес, е потвърдена и при състоянията на предиабет в експериментални условия, не се установи сигнификантна

връзка между функцията на периферните соматични нервни влакна и нивата на серумните липиди, което е в подкрепа на резултатите на Franklin и сътр. [152].

Редица изследвания докладват връзка между систолното артериално налягане или наличието на артериална хипертония и диабетната периферна полиневропатия при предиабет и ЗД тип 2 [37, 85, 185, 201, 424], все пак има и противоположни доклади [152] в съответствие с нашите данни.

Въпреки общоприетото схващане за необратимост на диабетната невропатия, Smith и сътр. описват кожна реинервация при лица при състояние на предиабет след спазване на хранителен и двигателен режим за период от 1 година [386], а Groover и сътр. потвърждават тези дани при миши модел с предиабет [179]. Следователно, вероятно началните метаболитни отклонения водят до по-леко, обратимо, начално засягане на нервната функция, което в последствие може да прогресира до структурен денервационен процес със загуба на нервни влакна. Вероятно нови скринингови стратегии, насочени към установяване на налична невропатна симптоматика, предхождаща диабетната изява, биха били в полза на определени рискови популации.

Установената сигнификантна корелация между електрофизиологичните параметри на проводимост на н. суралис и ACR е в съответствие с литературните данни, както при ЗД тип 2 [85, 97, 369, 424], включително НЗД тип 2 [226], така и при предиабет [37]. Също така има данни за силна корелация между наличието на диабетна полиневропатия и диабетна нефропатия при ЗД тип 1 и ЗД тип 2 [152, 441], както и между диабетната периферна невропатия и намалената гломерулна филтрация [282].

Нашите резултати не установяват асоциация между hsCRP и проводимостта на изследваните периферни нервни влакна, което до известна степен е в подкрепа на проучването на Duksal и сътр., при което липсва корелация между функцията на н. суралис и друг инфламаторен маркер – TNF-α [112].

Предвид безспорните доказателства за водещата роля на тъканната акумулация на AGEs в патогенезата на хроничните усложнения на ЗД, включително невроналното засягане [365, 405], установената негативна корелация между AGEs и активността на н. суралис не е изненадваща. Meerwaldt и сътр. описват връзка между AGEs и нервната проводимост дори в субклиничните стадии на невропатия и обсъждат ролята на тъканното натрупване на AGEs като сурогатен маркер за оценка на риска и прогресията на диабетната невропатия [300].

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.

9. Сърдечно-съдова автономна функция и васпин

Има доказателства, че васпин притежава потенциал да подобрява инсулиновата чувствителност на адипоцитите и да подтиска развитието на затлъстяване чрез подпомагане диференциацията на 3T3-L1 преадипоцитите посредством намаляване нивата на иРНК на интерлевкин-6 и увеличаване нивата на иРНК и на глюкозен транспортер 4 [276]. Противно на горепосоченото, нашите данни не показват сигнификантна разлика в серумните нива на васпин между групите според наличието на МС, както и 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. Получените резултати не са в подкрепа на данните на Saboori и сътр. за повишени серумни нива на васпин при жени със затлъстяване и НмГТ [366], на Choi и сътр. при мъже с МС [80], и на Esteghamati и сътр. при двата пола с МС [130]. Също така по-високи нива на васпин са докладвани при състояния, характеризиращите се с инсулинова резистентност, като СПЯ и гестационен ЗД [214, 414]. От друга страна, в съответствие с нашите резултати някои от последните проучвания не показват разлика в серумните нива на васпин при лица със ЗД тип 2 и МС в сравнение с тези без МС [479], или дори установяват понижени концентрации на васпин при мъже с МС [240] и обратна връзка между серумния васпин и инсулиновите нива, което поставя под съмнение инсулин-очувствителните ефекти на васпин [213]. Auguet и сътр. не намират разлика в нивата на васпин между жени с НмГТ с или без затлъстяване [12], Bashiri и сътр. докладват, че няма връзка между концентрацията на васпин и инсулиновата чувствителност при мъже [39] и von Loeffelholz и сътр. потвърждават тази концепция и при двата пола [461].

Въпреки данните, че васпин корелира независимо с висцералната мастна маса в условия на инсулинова резистентност [74] нашите резултати показват корелация между серумните нива на васпин и общотелесната мастна тъкан при НЗД тип 2 и при наличие на МС, в подкрепа на данните на Kloting и сътр. Тези разнопосочни резултати вероятно са свързани с факта, че експресията на иРНК на васпиновия ген е описана при 23% от пробите от висцерална мастна тъкан и при 15% от пробите от подкожна мастна тъкан и не е намерена връзка между експресията на васпиновия ген и площта на абдоминалната

и подкожната мастна маса [244], подкрепено от друго проучване, при което е докладвана превалираща експресия на иРНК на васпиновия ген в немастни клетки [137].

В подкрепа на множество предшестващи изследвания, показващи връзка на васпин с ИРИ на гладно, степента на затлъстяване или HOMA-IR [73, 74, 181, 225, 260, 483], Flehming и сътр. провеждат клъстерен анализ на 20 адипокина, включително васпин, с предиктивна стойност за ЗД тип 2 в сравнение със сет от класически маркери – HbA1c, HOMA-IR и плазмена глюкоза на гладно, които показват по-ниска специфичност и сензитивност [148]. Следователно, въпреки предполагаемите инсулин-очувствителни ефекти на васпин, вероятно взаимовръзката между васпин и параметрите на инсулинова чувствителност са съществено повлияни от наличието на нарушения в глюкозната хомеостаза при лица със затлъстяване.

Анализът на данните при подразделянето на участниците в групи според наличието на артериална хипертония и дислипидемия също не установи сигнификантна разлика в нивата на васпин, което отново показва липса на повлияване на концентрацията на васпин от отделните метаболитни нарушения, които се изявяват на основата на развита инсулинова резистентност.

Нашите резултати показват 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 [277] и следователно може да се приеме като молекула с анти-инфламаторен ефект, осъществяван чрез down-регулация на NF-kB пътя. От друга страна ендотелната дисфункция се медиира от натрупването на AGEs чрез up-регулация на транскрипционен фактор NF-kB [44]. Може да се предположи, че при наличие на инсулинова резистентност васпин служи като компенсаторен механизъм срещу оксидативния стрес.

Изказано и становище за противовъзпалителните ефекти на васпин [225] и че hsCRP е независим предиктор за нивата на циркулиращия васпин при пациенти на хрониодиализа [372]. Противно на горепосоченото, в настоящото изследване не се наблюдава връзка между васпин и hsCRP. Ограничение на настоящия анализ е факта, че за маркер на възпалителния процес се използва единствено hsCRP и вероятно включването на допълнителни инфраматорни маркери в анализа би променило този резултат.

Тъй като Kempf и сътр. идентифицират влиянието на вариантите на васпиновия ген за развитието на ЗД тип 2, а именно корелацията между единичната нуклеотидна

последователност на васпиновия ген rs2236242 и ЗД тип 2 с генотип АА, носещ повишен риск за развитието на нарушен глюкозен толеранс; се предполага, че васпин може да представлява нова връзка между затлъстяването и глюкозните нарушения [229]. Нашите данни разкриват сигнификантна 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 се наблюдава тенденция за повишаване на нивата на васпин в групите с влошаване на глюкозния толеранс, разликата не е статистически значима. Li и сътр. докладват подобни резултати, като установяват по-високи нива на васпин само при НЗД тип 2, докато групите с предиабетни състояния и НмГТ не показват флуктуации в концентрацията на васпин [263]. В литуратурата са налице и данни за повишени нива на васпин при лица със затлъстяване и НмГТ [30], предиабет [172] и НЗД тип 2 [142]. Данните за серумните нива на васпин при ЗД тип 2 с различна давност на заболяването са доста противоречиви. Някои изследвания демонстрират повишени концентрации на васпин при ЗД тип 2 [263, 480], други докладват липса на разлика в нивата на васипн между лица с и без глюкозен интолеранс [142, 483], или дори намалени нива на васпин при ЗД тип 2 [180, 215]. Вземайки предвид давността на заболяването Atya и сътр. и Feng и сътр. установяват редукция на нивата на циркулиращия васпин при лица с по-голяма давност на ЗД [30, 142]. 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.

Ограничени са данните за връзката на васпин с хроничните усложнения при ЗД. Gulcelik и сътр. демонстрират намалени нива на васпин при наличие на микроваскуларни усложнения [180] и Li и сътр. при наличие на макроваскуларни усложнения [265]. Доколкото ни е известно ролята на васпин за развитието на САД е проучвана само при подрастващи със ЗД тип 1 и не са налични данни при възрастни. Изследването на El Dayem и сътр. показва сигнификантна връзка между васпин и стандартното отклонение на разликите в R-R интервала, използвана като времеви показател за ВСЧ при САД, определена посредством 24-часово холтер мониториране, при юноши [120]. Въпреки, че не установяваме разлика в нивата на васпин между групите според наличието на САД, нашите данни показват сигнификантна 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.

При животински модели асоциацията на САД със затлъстяването е свързана със сигнификантно понижена симпатикова активност [159]. При изследване на хора нарушеният вариабилитет на сърдечната честота се дължи на намалена парасимпатикова [251] или симпатикова [340] функция, или и на двете [411], като също така е наблюдаван и парадоксално повишен парасимпатиков тонус [488]. Хиперинсулинемията, ендотелната дисфункция и свръхпродукцията на адипокини са вероятни съпътстващи механизми за развитието на САД [459]. Предполага се, че васпин регулира функцията на ендотелната NO-синтаза в ендотелните прогениторни клетки при лица със ЗД и по този начин предотвратява развитието на съдови усложнения [408] и инхибира активността на ацетилхолинестеразата, водеща до ацетилхолин-индуцирана NO-медиирана ендотел-зависима релаксация на мезентериалната артерия [221].

Класификацията на Vinik за стадиите на САД, базирана на високо-сензитивния ANX-3.0 метод, използван в настоящото изследване, дефинира ранна парасимпатикова слабост [451], наблюдавана дори при липса на инсулинова резистентност [72], което изяснява негативната корелация на васпин с парасимпатиковия тонус в групата без МС и със симпатиковия тонус само при наличие на инсулинова резистентност. Широко разпространено е схващането, че инсулиновата резистентност е подлежащия патогенетичен механизъм отговорен за развитието на САД [106]. На базата на получените резултати и данните на Chang и сътр. [72] може да се спекулира, че вероятно инсулиновата резистентност е в резултат на налично автономно нарушение и васпин упражнява протективните си ефекти много преди развитието на МС.

10. Сърдечно-съдова автономна функция и приложение на α-липоева киселина

Тъй като оксидативният стрес и акумулацията на свободни радикали са 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 [230]. Благоприятният невропротективен и невророгенераторен ефект от пероралното и парентералното

приложение на α-липоева киселина е докладван в голям брой рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания. Общ недостатък на наличните изследвания е тяхната продължителност вариращa от 3 седмици [496] до 2 години [357]. В този аспект реално са оценени единствено краткосрочните ефекти на α-липоевата киселина върху невроналната увреда и в медицинската литература липсват данни за дългосрочните ползи от тази терапия.

В настоящото изследване е оценен дългосрочният ефект върху автономния тонус от системния (непрекъснат) перорален прием на 600 мг α-липоева киселина дневно в продължение на поне 5 години, след което са измерени времевите и честотните показатели на сърдечно-съдовата автономна функция при участниците със ЗД тип 2 с различна давност на заболяването и доказана диабетна периферна полиневропатия. 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 системно лечение с α-липоева киселина. Честотата на САД е 43% при прием на медикамента спрямо 63% при останалите участници; същите са закономерностите спрямо наличието на субклиничен и клинично изявен ортостатизъм. Въпреки големият брой проведени проучвания само някои от тях оценяват сърдечно-съдовата автономна функция. В подкрепа на нашите данни е проучването DEKAN, в което при спектрален анализ на ВСЧ се установява повишаване на общата автономна активност в нискочестотния диапазон в резултат от приложението на 800 мг α-липоевата киселина дневно за период от 4 месеца [501]. В Българска кохорта също е отчетен благоприятният ефект от 2-месечно приложение на α-липоева киселина върху сърдечно-съдовата автономна функция [4, 5, 417, 418]; като има данни и за повлияването на болковата невропатна симптоматика [1, 7, 8]. 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.

В заключение, тъй като интензифицираното многофакторно лечение на ЗД не повлиява честотата на САД [76], наличието на клинично изявена САД е необратимо състояние, поради липсата на ефективна терапия [446], както и предвид високата предиктивна стойност на субклиничните форми на САД за сърдечно-съдов риск и внезапна смърт, то ранното ú диагностициране е от особена важност и се явяват таргетно място за ранна интервенция [290]. Ранното установяване на субклиничните форми на

автономна дисфункция отграничава пациентите, нуждаещи се от по-агресивна терапия. Има данни, че редукцията на тегло при лица със затлъстяване подобрява ВСЧ, което намалява сърдечно-съдовия риск при тези лица [136, 224, 439]. Установяването на САД е важно, тъй като насочва наблюдаващият лекар да даде указания за промяна в стила на живот, да проследява пациента за наличие на сърдечна исхемия, да преразгледа приеманите от пациента медикаменти и агресивно да третира кардио-метаболитните рискови фактори, които могат да са свързани с развитието и да доведат до прогресия на САД [292]. Свързаните със ЗД метаболитни и автономни нарушения, протромботичното и проинфламаторното състояние са в основата на атерогенезата и сърдечната дисфункция още в ранните етапи на нарушения в глюкозния толеранс, затова е необходимо ранно интервениране и внедряване на скринингови стратегии за намаляване на сърдечно-съдовите рискови фактори и забавяне развитието на ЗД свързано със засягане на соматичните и автономните нервни влакна [321]. Към мултифакторния подход за агресивно повлияване на традиционните рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания и внезапна сърдечна смърт при ЗД тип 2, както и състоянията на предиабет, включващи хипергликемия, артериална хипертония, дислипидемия, тютюнопушене, затлъстяване, физическата активност, следва да се добави САД, която е най-мощният предиктор за риска от обща и сърдечно-съдова смъртност в тази популация [449].

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 симпатиковата и парасимпатиковата 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.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Каменов З. Диабетна невропатия. 2006г.
2. Коев Д, Танкова Цв, Симеонов С, Георгиева Е, Попатанасов Л, Велкова П, Коева Л, Рашева И, Даскалова М, Златева С, Христов В, Филипов Л, Калпазанова Н, Христова А. Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma и Milgamma N. Мултицентрово проучване. Ендокринология. 1997;1:12-16.
3. Танкова Цв, Христова А, Коев Д. Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma N. Ендокринология. 1996;3:57-61.
4. Танкова Цв, Коев Д, Даковска Л, Савова Р, Литвиненко И, Ангелова Б, Копривarова К, Ангелова П. Лечение на тежка диабетна невропатия с α-липоева киселина. Ендокринология. 1998;4:46-54.
5. Танкова Цв, Коев Д, Даковска Л, Литвиненко И, Ангелова Б, Савова Р, Копривarова К. Лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия с α-липоева киселина (контролирано, рандомизираноь отворено проучване). Ендокринология. 1999;4:32-9.
6. Танкова Цв, Черникова С, Коев Д. Лечение на диабетна мононевропатия с α-липоева киселина. Ендокринология. 2003;1:27-33.
7. Христов В, Темелкова Н, Каменов З. Ефект на препарата тиоктацид при пациенти с диабетна невропатия. Българска медицина, 2001, том IX, No.5:9-11.
8. Христов В, Каменов З. Лечение с алфа-липоева киселина на болезнената диабетна невропатия. В сборника „Лечение на диабетната невропатия-български опит“, ПИКС-ООД, София, 1999, стр.34-8.
9. AANEM. Proper Performance and Interpretation of Electrodiagnostic Studies. [Corrected]. Muscle Nerve. 2015;51(3):468-71.
10. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545-59.
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-72.

12. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescenti A, Broch M, Aguilar C, Olona M, Porras JA, Hernandez M, Sabench F, del Castillo D, Richart C. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. BMC Med Genet. 2011;12:60.
13. Airaksinen KE. Silent coronary artery disease in diabetes--a feature of autonomic neuropathy or accelerated atherosclerosis? Diabetologia. 2001;44(2):259-66.
14. Akselrod S, Gordon S, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science. 1981;213:213-20.
15. Al-Azzam SI, Alzoubi KH, Abeeleh JA, Mhaidat NM, Abu-Abeeleh M. Effect of statin therapy on vaspin levels in type 2 diabetic patients. Clin Pharmacol 2013; 5:33-8.
16. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120(16):1640-5.
17. Alter P, Grimm W, Vollrath A, Czerny F, Maisch B. Heart rate variability in patients with cardiac hypertrophy--relation to left ventricular mass and etiology. Am Heart J. 2006;151(4):829-36.
18. American Diabetes Association. Position statement. Standards of Medical Care in Diabetes 2010. Diabetes care 2010;33(S1):11-61.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. Diabetes Care. 2016;39 Suppl 1:S72.
20. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Strokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D; SYDNEY Trial Study Group. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003;26(3):770-6.
21. Anan F, Takahashi N, Nakagawa M, Ooie T, Saikawa T, Yoshimatsu H. High-sensitivity C-reactive protein is associated with insulin resistance and cardiovascular autonomic dysfunction in type 2 diabetic patients. Metabolism, 2005;54:552-8.

22. Andreazzi AE, Grassiolli S, Marangon PB, Martins AG, de Oliveira JC, Torrezan R, Gravena C, Garcia RMG, Mathias PCF. Impaired Sympathoadrenal Axis Function Contributes to Enhanced Insulin Secretion in Prediabetic Obese Rats. Experimental Diabetes Research. 2011, Article ID 947917, 11 pages
23. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. Curr Diab Rep. 2014;14:528.
24. Annuzzi G, Rivellese A, Vaccaro O, Ferrante MR, Riccardi G, Mancini M. The relationship between blood glucose concentration and beat-to-beat variation in asymptomatic subjects. Acta Diabetol Lat. 1983;20(1):57-62.
25. Araújo F, Antelmi I, Pereira AC, Latorre Mdo R, Grupi CJ, Krieger JE, Mansur AJ. Lower heart rate variability is associated with higher serum high-sensitivity C-reactive protein concentration in healthy individuals aged 46 years or more. Int J Cardiol. 2006;107(3):333-7.
26. Arora RR, Aysin E, Aysin B et al. Therapeutic implications of sympathetic stimulus in orthostatic patients: measured by spectral domain analysis. AHA Scientific Sessions, 2007, Orlando, FL.
27. Arora RR, Bulgarelli RJ, Ghosh-Dastidar S, Colombo J. Autonomic mechanisms and therapeutic implications of postural diabetic cardiovascular abnormalities. J Diabetes Sci Technol. 2008;2(4):645-57.
28. Aso Y, Wakabayashi S, Nakano T, Yamamoto R, Takebayashi K, Inukai T. High serum high-sensitivity C-reactive protein concentrations are associated with relative cardiac sympathetic overactivity during the early morning period in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. Metabolism. 2006;55(8):1014-21.
29. Assoumou HG, Pichot V, Barthelemy JC, Dauphinot V, Celle S, Gosse P, Kossovsky M, Gaspoz JM, Roche F. Metabolic syndrome and short-term and long-term heart rate variability in elderly free of clinical cardiovascular disease: the PROOF study. Rejuvenation Res. 2010;13(6):653-63.
30. Atya HB, Hassan ZA, Amin AI, and Ali SAE. Vaspin concentration in obesity, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in Egypt. Advanced Research in Biological Sciences. 2013;1(1): 6–13.
31. Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. Atherosclerosis 2009; 204: 262–266.
32. Ayad F, Belhadj M, Pariés J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. Diabet Med. 2010;27(7):804-11.
33. Aysin B, Aysin E. Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2006;1:1776-9.

34. Aysin B, Colombo J, Aysin E. Comparison of HRV analysis methods during orthostatic challenge: HRV with respiration or without? Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2007;2007:5047-50.
35. Balcioğlu AS, Akinci S, Çiçek D, Eldem HO, Çoner A, Bal UA, Müderrisoğlu H. Which is responsible for cardiac autonomic dysfunction in non-diabetic patients with metabolic syndrome: Prediabetes or the syndrome itself? Diabetes Metab Syndr. 2015. pii: S1871-4021(15)30041-2.
36. Barakat HA, Mooney N, O'Brien K, Long S, Khazani PG, Pories W, Caro JF. Coronary heart disease risk factors in morbidly obese women with normal glucose tolerance. Diabetes Care. 1993;16(1):144-9.
37. Barr EL, Wong TY, Tapp RJ, Harper CA, Zimmet PZ, Atkins R, Shaw JE; AusDiab Steering Committee: Is peripheral neuropathy associated with retinopathy and albuminuria in individuals with impaired glucose metabolism? The 1999–2000 AusDiab Study. Diabetes Care 2006; 29:1114–1116.
38. Barthel P, Bauer A, Müller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. Diabetes Care. 2011;34(8):1833-7.
39. Bashiri J, Rahbaran A, Gholami F, et al. The Effect of Acute Exercise on Serum Vaspin Level and Its Relation to Insulin Sensitivity in Overweight Elderly Men. ZJRMS 2013; 16(8): 10-13.
40. Batchvarov V, Hnatkova K, Ghuran A, Poloniecki J, Camm AJ, Malik M. Ventricular gradient as a risk factor in survivors of acute myocardial infarction. Pacing Clin Electrophysiol. 2003;26(1 Pt 2):373-6.
41. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes. 1991;40(4):405-12.
42. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. Trends Endocrinol Metab 2002;13(2):84–89.
43. Beske SD, Alvarez GE, Ballard TP et al. Reduced cardiovagal baroreflex gain in visceral obesity: implications for the metabolic syndrome Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282:630–35.
44. Bierhaus A, Illmer T, Kasper M et al Advanced glycation end product (AGE)-mediated induction of tissue factor in cultured endothelial cells is dependent on RAGE. Circulation 1997;96:2262–2271.
45. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzky LM et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation. 1993;88:927-34.
46. Bilchick KC, Fetics B, Djoukeng R, Fisher SG, Fletcher RD, Singh SN, Nevo E, Berger RD. Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure (Veterans Affairs'

Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure). Am J Cardiol. 2002;90(1):24-8.

47. Blüher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Molecular Metabolism. 2014;3(3):230–40.
48. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. Endocrine 2012; 41(2):176-82.
49. Blüher M, Rudich A, Klöting N, et al. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. Diabetes Care 2012; 35:342-9.
50. Bønaa KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromsø Study. Circulation. 1992;86(2):394-405.
51. Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo AMetascreen Writing Committee. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. Diabetes Care. 2006;29(12):2701-7.
52. Bongaerts BWC, Rathmann W, Kowall B, Herder C, Stockl D, Meisinger C, Ziegler D. Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy. The KORA F4 Study. Diabetes Care. 2013; 36:1141-6.
53. Borgognoni L, Picciarella A, Di Stefano A, Fontana V, Russo A, Pascucci M, Paris A, Tubani L, Fiorentini A. Correlation between glycemic trends assessed by 24 h continuous monitoring and autonomic activity in patients with recent onset type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2013;100(1):e14-6.
54. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, Wang H, Abumrad N, Eaton JW, Tracey KJ. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458-62.
55. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(4):956-62.
56. Bray GA. Obesity, a disorder of nutrient partitioning: the MONA LISA hypothesis. J Nutr. 1991;121(8):1146-62.
57. Bray GA, York DA, Fisler JS. Experimental obesity: a homeostatic failure due to defective nutrient stimulation of the sympathetic nervous system. Vitam Horm. 1989;45:1-125.
58. Breitfeld J, Tönjes A, Böttcher Y, Schleinitz D, Wiele N, Marzi C, Brockhaus C, Rathmann W, Huth C, Grallert H, Illig T, Blüher M, Kovacs P, Stumvoll M. Genetic variation in the vaspin gene affects circulating serum vaspin concentrations. Int J Obes 2013; 37:861-6.

59. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. Circulation. 2002;106(21):2659-65.
60. Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? J Neuroendocrinol. 2006;18:715–16.
61. Bullinga JR, Alharethi R, Schram MS, Bristow MR, Gilbert EM. Changes in heart rate variability are correlated to hemodynamic improvement with chronic CARVEDILOL therapy in heart failure. J Card Fail. 2005;11(9):693-9.
62. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. 2012; 11(6): 521–534.
63. Callaghan BC and Feldman EL. The Metabolic Syndrome and Neuropathy: Therapeutic Challenges and Opportunities. Ann Neurol. 2013; 74(3): 10. 1002/ana.23986.
64. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;6:CD007543.
65. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Schwartz AV, Vinik AI, Feldman EL, Strotmeyer ES, for the Health ABC study. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. Diabetes Care. March 10, 2016, doi: 10.2337/dc16-0081.
66. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, Bonds DE, Fonseca VA, Ismail-Beigi F, Banerji MA, Failor A, Hamilton B. Effect of Intensive Compared With Standard Glycemia Treatment Strategies on Mortality by Baseline Subgroup Characteristics (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010;33(4):721–7.
67. Canani LH, Copstein E, Pecis M, Friedman R, Leitão CB, Azevedo MJ, Triches C, Rados DR, Moreas RS, Gross JL. Cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral artery disease. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):54.
68. Cardoso CR, Moraes RA, Leite NC, Salles GF. Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2014;106(1):110-7.
69. Carnethon MR, Golden SH, Folsom AR, Haskell W, Liao D. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. Circulation. 2003;107(17):2190-5.

70. Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K; CARDIA study. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. Diabetes Care. 2003;26(11):3035-41.
71. Chakarova N, Tankova T, Atanassova I, Dakovska L. Serum lipid and hsCRP levels in prediabetes--impaired fasting glucose (IFG) and impaired glucose tolerance (IGT). Diabetes Res Clin Pract. 2009;86(1):56-60.
72. Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. Am. J. Med., 2010;123: 432-8.
73. Chang HM, Lee HJ, Park HS, et al. Effects of weight reduction on serum vaspin concentrations in obese subjects: modification by insulin resistance. Obesity 2010; 18:2105–10.
74. Chang HM, Park HS, Park CY, Song YS, Jang YJ. Association between serum vaspin concentrations and visceral adipose tissue in Korean subjects. Metabolism 2010; 59:1276-81.
75. Chang YW, Lin JD, Chen WL, Yen CF, Loh CH, Fang WH et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in adults with intellectual disabilities. Res. Dev. Disabil., 2012;33:1701-7.
76. Charles M, Fleischer J, Witte DR, Ejskjaer N, Borch-Johnsen K, Lauritzen T, Sandbaek A. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. Diabetologia. 2013;56(1):101-8.
77. Chen GY, Hsiao TJ, Lo HM et al. Abdominal obesity is associated with autonomic nervous derangement in healthy Asian obese subjects. Clin Nutr. 2008;27:212-7.
78. Chisholm DJ. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): a milestone in diabetes management. Med J Aust 1993; 159:721-3.
79. Cho YH, Craig ME, Davis EA, Cotterill AM, Couper JJ, Cameron FJ, Benitez-Aguirre PZ, Dalton RN, Dunger DB, Jones TW, Donaghue KC; Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial. Cardia autonomic dysfunction is associated with high-risk albumin-to-creatinine ratio in young adolescents with type 1 diabetes in AdDIT (adolescent type 1 diabetes cardio-renal interventional trial). Diabetes Care. 2015;38(4):676-81.
80. Choi SH, Kwak SH, Lee Y, Moon MK, Lim S, Park YJ, Jang HC, Kim MS. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women. Clin Endocrinol 2011;75(5):628-35.
81. Christensen JH, Toft E, Christensen MS et al. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischemic heart disease. Atherosclerosis. 1999;145:181-6.

82. Christensen PK, Gall MA, Major-Pedersen A, Sato A, Rossing P, Breum L, Pietersen A, Kastrup J, Parving HH. QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes. Scand J Clin Lab Invest. 2000;60(4):323-32.
83. Christou DD, Jones PP, Pimentel AE et al. Increased abdominal-to-peripheral fat distribution contributes to altered autonomic-circulatory control with human aging. Am J Physiol. 2004; 287:1530–7.
84. Chuah YK, Basir R, Talib H et al. Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Involvement in Inflammatory Diseases. International Journal of Inflammation 2013:403460.
85. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D et al. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Muscle Nerve 1998; 21 :72 -80.
86. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med. 1999;341(18):1351-7.
87. Colombo J, Arora R, DePace NL, Vinik A. Clinical Autonomic Dysfunction: measurement, indications, therapies, and outcomes. 1st ed. 2014.
88. Copie X, Lamaison D, Salvador M, Sadoul N, Da Costa A, Fauchier L, Legal F, Le Heuzey JY; VALID Investigators. Heart rate variability before ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter defibrillator. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003;8(3):179-84.
89. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2004;21(3):252–255.
90. Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, Carr JJ, Feedman BI, Herrington DM, Bowden DW. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. Diabetes Care. 2014;37(5):1454-61.
91. Cura HS, ËOzdemir HH, Demir CF, Bulut S, Ilhan N, and Inci MF. Investigation of vaspin level in patients with acute ischemic stroke," Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2014;23(3):453–6.
92. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. Mayo Clin Proc. 2002;77(1):45-54.
93. Dam SVP, Sweder VAP, Erkelens DW et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. Diabetes Metab Rev. 1995;11:181-92.

94. Damodaran A, Kabal B. Autonomic Dysfunction in Central Obesity. World Journal of Medical Sciences. 2013;8:118-22.
95. Danev S, Nikolova R, Kerekovska M et al. Relationship Between Heart rate variability and hypercholesterolaemia. Centr Eur J Publ Hlth. 1997;3:143-6.
96. Dart AM, Du XJ, Kingwell BA. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. Cardiovascular Research. 2002;53:678–87.
97. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetologia. 2008; 51(4):562-6.
98. Davy KP, Orr JS. Sympathetic Nervous System Behavior in Human Obesity. Neuroscience and biobehavioral reviews. 2009;33(2):116-124.
99. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2005;28(7):1649-55.
100. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardio-vascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001;161:397-405.
101. DECODE Study Group. Is the current definition for the diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and non-cardiovascular diseases? Diabetes Care. 2003;26:688-96.
102. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P et al. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. Am J Epidemiol. 1997;145:899-908.
103. Delaney CA, Mouser JV, Westerman RA. Insulin sensitivity and sensory nerve function in non-diabetic human subjects. Neurosci Lett. 1994; 180(2):277-80.
104. de Neeling JN, Bertelsmann FW, Heine RJ, Bouter LM. Peripheral somatic nerve function in relation to glucose tolerance in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabet Med. 1996; 13:960-6.
105. DePace NL, Mears JP, Yayac M, Colombo J. Cardiac autonomic testing and treating heart disease. A clinical perspective. Heart Int 2014;9(2): 45 – 52.
106. Despres JP. Targeting abdominal obesity and the metabolic syndrome to manage cardiovascular disease risk. Heart. 2009;95:1118-24.
107. Despres JP, Cartier A, Cote M, Arsenault BJ. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology. Ann Med 2008; 40:514-23.
108. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Diabetologia. 1998;41(4):416-23.

109. Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucco I, Maggio P, Palazzo P, Sgreccia F, Peraldo C, Farina F, Frajese G, Frontoni S. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2011;34(7):1605–9.

110. Divisova S, Vlckova E, Hnojcikova M, Skorna M, Nemec M, Dubovy P, Dusek L, Jarkovsky J, Belobradkova J, Bednarik J. Prediabetes/early diabetes-associated neuropathy predominantly involves sensory small fibres. J Peripher Nerv Syst. 2012;17(3):341-50.

111. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;360(2):129-39.

112. Duksal T, Tiftikcioglu BI, Bilgin S, Kose S, Zorlu Y. Role of inflammation in sensory neuropathy in prediabetes or diabetes. Acta Neurol Scand. 2015; doi: 10.1111/ane.12474. [Epub ahead of print]

113. Dunsmuir WD, Holmes SA. The aetiology and management of erectile, ejaculatory, and fertility problems in men with diabetes mellitus. Diabet Med 1996; 13 :700 -708.

114. Dyck PJ, Clark VM, Overland CJ, Davies JL, Pach JM, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Melton LJ 3rd, Carter RE, Klein R, Litchy WJ. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey. Diabetes Care. 2012; 35(3):584-91.

115. Dyck PJ, Davies JL, Clark VM, Litchy WJ, Dyck PJ, Klein CJ, Rizza RA, Pach JM, Klein R, Larson TS, Melton LJ, O'Brien PC: Modeling chronic glycemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. Diabetes Care 2006; 29:2282–2288.

116. Dyrberg T, Benn J, Christiansen JS, Hilsted J, Nerup J. Prevalence of diabetic autonomic neuropathy measured by simple bedside tests. Diabetologia. 1981;20(3):190-4.

117. Edgerton DS, Johnson KM, Cherrington AD. Current strategies for the inhibition of hepatic glucose production in type 2 diabetes. Front Biosci 2009; 14:1169-81.

118. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. Curr Hypertens Rep. 2003;5(3):247-54.

119. Ejaz A, LoGerfo FW, Pradhan L. Diabetic neuropathy and heart failure: role of neuropeptides. Expert Rev Mol Med. 2011;13:e26. doi: 10.1017/S1462399411001979.

120. El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M et al Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28:265-73.

121. Ellenberg M: Diabetic neuropathy presenting as the initial clinical manifestation of diabetes. Ann Intern Med. 1958; 49:620–631.
122. El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, Amin AI. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2011; 60(1):63–70.
123. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2005;64(2):199-207.
124. England JD, Gronseth GS, Franklin G et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Practice Parameter. Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuro-muscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Neurology. 2009; 72: 177-184.
125. Eppinger H and Hess L. Vagotonia: A Clinical Study in Vegetative Neurology. (WM SE Jelliffe, Translator). New York: The Nervous and Mental Disease Publishing Co. 1915;p12.
126. Eriksson KF, Nilsson H, Lindgarde F, Osterlin S, Dahlin LB, Lilja B, Rosen I, Sundkvist G. Diabetes mellitus but not impaired glucose tolerance is associated with dysfunction in peripheral nerves. Diabet Med. 1994; 11:279-85.
127. Esaki E, Adachi H, Hirai Y et al. Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population. Atherosclerosis. 2014;233(1):248–52.
128. Esler M, Rumantir M, Wiesner G et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am J Hypertens. 2001;14:304S-9S.
129. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. Hypertension. 2006;48(5):787-96.
130. Esteghamati A, Noshad S, Mousavizadeh M, Zandieh A, Nakhjavani M. Association of vaspin with metabolic syndrome: the pivotal role of insulin resistance. Diabetes and Metabolism Journal. 2014;38(3):242–3.
131. Ewing DJ. Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. Clin Sci Mol Med. 1978;55(4):321-7.

132. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients. Diabetologia. 1991;34(3):182-5.
133. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. Ann Intern Med. 1980 Feb;92(2 Pt 2):308-11.
134. Ewing DJ. Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J. 1982;285:916-8.
135. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests:10 years experience in diabetes. Diabetes Care. 1985;8:491-8.
136. Facchini M, Malfatto G, Sala L, Silvestri G, Fontana P, Lafortuna C, Sartorio A. Changes of autonomic cardiac profile after a 3-week integrated body weight reduction program in severely obese patients. J Endocrinol Invest. 2003;26(2):138–42.
137. Fain JN, Buehrer B, Bahouth SW, Tichansky DS, & Madan AK (2008). Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs the nonfat cells of human omental adipose tissue. Metabolism 2008; 57:1005-15.
138. Fantuzzi G, Mazzone T. Adipose tissue and atherosclerosis: exploring the connection. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(5):996–1003.
139. Farah BQ, do Prado WL, Tenório TR, Ritti-Dias RM. Heart rate variability and its relationship with central and general obesity in obese normotensive adolescents. Einstein (Sao Paulo), 2013;11:285-90.
140. Fei L, Anderson MH, Katritsis D et al. Decreased heart rate variability in survivors of sudden cardiac death not associated with coronary artery disease. Br Heart J. 1994;71:16-21.
141. Feng RN, Li Y, Wang C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2014;106(1):88–94.
142. Feng RN, Wang C, Sun CH, Guo FC, Zhao C, Li Y. Vaspin in newly and previously diagnosed Chinese type 2 diabetic females: a case-control study. Asian Biomedicine 2011; 5:525-9.
143. Fernandez-Real JM, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. Diabetes Care 2003; 26:1362-8.
144. Fernandez-Real JM, Pickup JC. Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes. Trends Endocrinol Metab 2008; 19:10-16.
145. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation. 2000;102(1):42-7.
146. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the

development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. Diabetes. 2002;51(4):1131-7.

147. Fiorentini A, Perciaccante A, Valente R, Paris A, Serra P, Tubani L. The correlation among QTc interval, hyperglycaemia and the impaired autonomic activity. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. 2010;154:94–98.
148. Flehming G, Scholz M, Kloting N et al Identification of Adipokine Clusters Related to Parameters of Fat Mass, Insulin Sensitivity and Inflammation. PLoS ONE 2014;9(6):e99785.
149. Fleischer J. Diabetic autonomic imbalance and glycemic variability. J Diabetes Sci Technol. 2012;6(5):1207-15.
150. Foss CH, Vestbo E, Frøland A, Gjessing HJ, Mogensen CE, Damsgaard EM. Autonomic neuropathy in nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects is associated with urinary albumin excretion rate and 24-h ambulatory blood pressure: the Fredericia Study. Diabetes. 2001;50(3):630-6.
151. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the San Luis Valley Diabetes Study. Am J Epidemiol 1990;131:633–43.
152. Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF: Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM: The San Luis Valley Diabetes Study. Diabetes Care 1994; 17:1172–1177.
153. Fraser DM, Campbell IW, Ewing DJ, et al. Periphral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes. 1977; 26(6): 546-50.
154. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GD, O'Reilly DS, Packard CJ, Sattar N; West of Scotland Coronary Prevention Study. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Diabetes. 2002 May;51(5):1596-600.
155. Freeman R, Weiss ST, Roberts M et al. The relationship between heart rate variability and measures of body habitus. Clin Auton Res. 1995;5:261-6.
156. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:827-47.
157. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW: Prevalence of complications among second generation Japanese-American men with diabetes, impaired glucose tolerance, or normal glucose tolerance. Diabetes. 1987; 36: 730–739.

158. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2003;348:383-93.
159. Gaede P, Vedel P, Parving HH et al Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617-622.
160. Galinier M, Pathak A, Fourcade J et al. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. Eur Heart J. 2000;21:475-82.
161. Gallagher EJ, D. LeRoith, E. Karnieli. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. Mt Sinai J Med, 77, 2010, 511-23.
162. Gao, YY., JC. Lovejoy, A. Sparti et al. Autonomic activity assessed by heart rate spectral analysis varies with fat distribution in obese women. Obes Res, 4, 1996, 55-63.
163. Garcia-Alcala H, Santos Vichido CI, Islas Macedo S, Genestier-Tamborero CN, Minutti-Palacios M, Hirales Tamez O, García C, Ziegler D. Treatment with α-Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. J Diabetes Res. 2015;2015:189857. doi: 10.1155/2015/189857.
164. Gehi AK, Lampert R, Veledar E et al. A twin study of metabolic syndrome and autonomic tone. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009;20:422-8.
165. Gelber DA, Pfeifer M, Dawson B, Schumer M. Cardiovascular autonomic nervous system tests: determination of normative values and effect of confounding variables. J Auton Nerv Syst. 1997;62(1-2):40-4.
166. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease: the Hoorn Study. Diabetes Care. 2001;24(10):1793-8.
167. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Hallé JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S; HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. JAMA. 2001;286(4):421-6
168. Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. Chem Rev 2002; 102:4751-804.
169. Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, ATRAMI Investigators. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy). Am J Cardiol. 2002;89(2):184-90.
170. Gibbons CH, Freeman R, Veves A. Diabetic neuropathy: a cross-sectional study of the relationships among tests of neurophysiology. Diabetes Care. 2010;33(12):2629-34.

171. Goehler LE, Relton JK, Dripps D, Kiechle R, Tartaglia N, Maier SF, Watkins LR. Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication. Brain Res Bull. 1997;43(3):357-64.
172. Goktas Z, Owens S, Boylan M et al Associations between Tissue Visfatin/Nicotinamide, Phosphoribosyltransferase (Nampt), Retinol Binding Protein-4, and Vaspin Concentrations and Insulin Resistance in Morbidly Obese Subjects. Mediators of Inflammation 2013; Article ID 861496, 9 pages
173. Goldstein DS. The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker; 2001.
174. González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, Garcés MF, Cepeda LA, Ángel A, González AC, García-Rendueles ME, Sangiao-Alvarellos S, López M, Bravo SB, Nogueiras R, Diéguez C. Regulation of Vaspin by Nutritional status, Metformin, Gender and Pituitary Factors in Rat White Adipose Tissue. J Physiol 2009; 587(14):3741-50.
175. Gottsäter A, Ahmed M, Fernlund P, Sundkvist G. Autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients is associated with hyperinsulinaemia and hypertriglyceridaemia. Diabet Med 1999; 16(1):49-54.
176. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba PL, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. Diabetologia. 2005;48(7):1359-65.
177. Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. Diabetes Care. 2010;33(1):174-6.
178. Gregg EW, Gu Q, Williams D, de Rekeneire N, Cheng YJ, Geiss L, Engelgau M. Prevalence of lower extremity diseases associated with normal glucose tolerance, impaired fasting glucose, and diabetes among U.S. adults aged 40 or older. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 77(3):485-8.
179. Groover AL, Ryals JM, Guilford BL, Wilson NM, Christianson JA, Wright DE. Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with prediabetes in mice. Pain. 2013;154(12):2658-67.
180. Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, Usman A, Gurlek A. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. Eur J Endocrinol 2009; 160:65-70.
181. Han T, Cho J, Ha C, Kang H. Serum vaspin levels and its relation to body fat and fitness. J Exerc Nutr Biochem 2013; 17(3):81-86.

182. Handisurya A, Riedl M, Vila G, Maier C, Clodi M, Prikoszovich T, Ludvik B, Prager G, Luger A, Kautzky-Willer A. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. Obes Surg 2010; 20:198-203.

183. Hansen MK, O'Connor KA, Goehler LE, Watkins LR, Maier SF. The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2001;280(4):R929-34.

184. Harmonizing the Metabolic Syndrome A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009; 120:1640-5.

185. Harris M, Eastman R, Cowie C: Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population. Diabetes Care 1993; 16:1446–1452.

186. Hashimoto M, Harada T, Ishikawa T, Obata M, Shibutani Y. Investigation on diabetic autonomic neuropathy assessed by power spectral analysis of heart rate variability in WBN/Kob rats. J Electrocardiol. 2001;34(3):243-50.

187. Heiker JT. Vaspin (serpinA12) in obesity, insulin resistance, and inflammation. Journal of Peptide Science. 2014;20(5):299–306.

188. Heiker JT, Klöting N, Kovacs P, Kuettner EB, Sträter N, Schultz S, Kern M, Stumvoll M, Blüher M, Beck-Sickinger AG. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism. Cell Mol Life Sci 2013; 70(14):2569-83.

189. Hemingway H, Shipley M, Brunner E et al. Does autonomic function link social position to coronary risk? The Whitehall II study. Circulation. 2005;111:3071-7.

190. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Rathmann W, Koenig W, Illig T, Döring A, Thorand B, Holle R, Giani G, Martin S, Meisinger C. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). Diabetes Care. 2009;32(4):680-2.

191. Hermann R, Gleiter CH, NiebchG, Ruus P, Wildgrube HJ, Nowak H. ?liponsaure (Thioctsaure) – aktueller stand zur enentioselektiven pharmakokinetik beigesunden und diabetikern. Diabet Stoffwechsel 1996;5:5-11.

192. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1942-52.

193. Hermans MM, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Albuminuria, but not estimated glomerular filtration rate, is associated with maladaptive arterial remodeling: the Hoorn Study. J Hypertens. 2008;26(4):791-7.

194. Hida K, Poulsen P, Teshigawara S et al. Impact of circulating vaspin levels on metabolic variables in elderly twins. Diabetologia. 2012;55(2):530–2.

195. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, Hashimoto I, Okada T, Yasuhara A, Nakatsuka A, Shikata K, Hourai S, Futami J, Watanabe E, Matsuki Y, Hiramatsu R, Akagi S, Makino H, Kanwar YS. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102:10610-15.

196. Hillebrand S, de Mutsert R, den Heijer M, le Cessie S, Stehouwer CD, Nijpels G, Dekker JM. Autonomic function is not associated with the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population: the Hoorn study. Diabetes Metab. 2014;40(2):128-36.

197. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP: Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Arch Neurol 2006; 63:1075–1079.

198. Hon EH and Lee ST. Electronic evaluations of fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obset Gynecol. 1965;87:814-26.

199. Houssay S, Alvariñas JH, Burlando G, Gonzalez C, Garcia A, Vasta S. The relation of heart rate variability with glycemic variability in type 1 diabetic patients (Abstract 658-P). Acute and Chronic Complications Diabetes July 2011 60:A133-A195.

200. Hsiao JY, Tien KJ, Hsiao CT, Weng HH, Chung TC, Hsieh MC. The relationship between diabetic autonomic neuropathy and diabetic risk factors in a Taiwanese population. J Int Med Res. 2011;39(4):1155-62.

201. Hsu WC, Yen AM, Liou HH, Wang HC, Chen TH. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. Neuroepidemiology.2009; 33(4):344-9.

202. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. Hypertension. 2004;44(6):847-52.

203. Huggett RJ, Hogarth AJ, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic nerve hyperactivity in non-diabetic offspring of patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2006;49(11):2741-4.

204. Hughes RA, Umapathi T, Gray IA, Gregson NA, Noori M, Pannala AS, Proteggente A, Swan AV: A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. Brain 2004; 127:1723–1730.

205. Huikuri HV, Pikkujämsä SM, Airaksinen KE, Ikäheimo MJ, Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Kesäniemi YA. Sex-related differences in autonomic modulation of heart rate in middle-aged subjects. Circulation. 1996;94(2):122-5.
206. The International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome Available at: https://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed October 17, 2005.
207. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. Diabetes Metab Res Rev. 2008;24(7):563-9.
208. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419–430.
209. Isomaa B, Henricsson M, Almgren P, Tuomi T, Taskinen MR, Groop L. The metabolic syndrome influences the risk of chronic complications in patients with type II diabetes. Diabetologia. 2001;44(9):1148–1154.
210. Istenes I, Keresztes K, Hermányi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, Tesfaye S, Kempler P. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension--are we underestimating the problem? Diabet Med. 2008;25(7):863-66.
211. Jarczok MN, Koenig J, Mauss D, Fischer JE, Thayer JF. Lower heart rate variability predicts increased level of C-reactive protein 4 years later in healthy, nonsmoking adults. J Intern Med. 2014;276(6):667-71.
212. Javed S, Alam U, Malik RA. Treating Diabetic Neuropathy: Present Strategies and Emerging Solutions. Rev Diabet. 2015;12(1-2):63-83.
213. Jeong E, Youn BS, Kim DW et al. Circadian rhythm of serum vaspin in healthymale volunteers: relation tomeals. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2010;95(4):1869–75.
214. Jia X, Wang S, Ma N et al. Comparative analysis of vaspin in pregnant women with and without gestational diabetes mellitus and healthy non-pregnant women. Endocrine. 2015;48:533-40.
215. Jian W, Peng W, Xiao S et al. Role of serum vaspin in progression of type 2 diabetes: a 2-year cohort study. PloS ONE. 2014;9(4), Article ID e94763, 2014.
216. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. N Engl J Med. 2005;352(19):1951-8.

217. Jun JE, Jin SM, Baek J, Oh S, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. The association between glycemic variability and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. Cardiovascular Diabetology. 2015;14:70.

218. Jyotsna VP, Sahoo A, Sreenivas V, Deepak KK. Prevalence and pattern of cardiac autonomic dysfunction in newly detected type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2009;83(1):83-8.

219. Kadoglou NP, Gkontopoulos A, Kapelouzou A, Fotiadis G, Theofilogiannakos EK, Kottas G, Lampropoulos S. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study. Clin Chim Acta 2011; 412:48-52.

220. Kahn JK, Sisson JC, Vinik AI. QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab. 1987;64(4):751-4.

221. Kameshima S, Yamada K, Morita T et al Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor augments acetylcholine-induced relaxation via the inhibition of acetylcholine esterase activity in rat isolated mesenteric artery. Acta Physiol (Oxf) 2015; doi: 10.1111/apha.12563. [Epub ahead of print]

222. Kannan MA, Sarva S, Kandadai RM, Paturi VR, Jabeen SA, Borgohain R. Prevalence of neuropathy in patients with impaired glucose tolerance using various electrophysiological tests. Neurol India. 2014; 62(6):656-61.

223. Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG et al. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of 2 years. Diabetes Res. Clin. Pract. 1998; 42:55-63.

224. Karason K, Mølgaard H, Wikstrand J, Sjöström L. Heart rate variability in obesity and the effect of weight loss. Am J Cardiol. 1999;83(8):1242–7.

225. Karbek B, Bozkurt NC, Topaloglu O et al. Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome. Minerva Endocrinologica. 2014;39(2):99–105.

226. Karmakar RN, Khandakar MR, Gangopadhyay PK, Ghosh K, Babu AS. Albuminuria and neuropathy in newly detected diabetics: profile and correlation. J Indian Med Assoc. 2011;109(6):396-9.

227. Kassardjian CD, Dyck PJ, Davies JL, Carter RE, Dyck PJ. Does prediabetes cause small fiber sensory polyneuropathy? Does it matter? J Neurol Sci. 2015; 355(1-2):196-8.

228. Katon JG, Reiber GE, Nelson KM. Peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity and diabetes status: NHANES 1999-2004. Diabetes Care 2013; 36:1604-6.

229. Kempf K, Rose B, Illig T, Rathmann W, Strassburger K, Thorand B, et al. Vaspin (SERPINA12) genotypes and risk of type 2 diabetes: Results from the MONICA/KORA studies. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2010; 118:184-9.
230. Kempler P. Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2003;3:84-90.
231. Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, Kerényi Z, Tamás G, Ward JD, Fuller JH; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. 2002;19(11):900-9.
232. Kempler P, Váradi A, Tamás G. Autonomic neuropathy in newly diagnosed diabetes mellitus. Diabetes Care. 1993;16(5):848-9.
233. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. Neurology. 1995;45:773-80.
234. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2548 –56.
235. Kirilov G, Zacharieva S, Alexandrov AS, Lozanov V, Mitev V. Increased plasma endothelin level as an endothelial marker of cardiovascular risk in patients with active acromegaly: a comparison with plasma homocysteine. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2009; 31(7):457-61.
236. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance in the nervous system. Trends Endocrinol Metab. 2012;23(3):133-41.
237. Kim B, McLean LL, Philip SS, Feldman EL. Hyperinsulinemia induces insulin resistance in dorsal root ganglion neurons. Endocrinology. 2011; 152:3638–3647.
238. Kim B, Sullivan KA, Backus C, Feldman EL. Cortical neurons develop insulin resistance and blunted Akt signaling: a potential mechanism contributing to enhanced ischemic injury in diabetes. Antioxid. Redox Signal. 2011;14:1829–1839.
239. Kim JA, Park YG, Cho KH, Hong MH, Han HC, Choi YS, Yoon D. Heart rate variability and obesity indices: emphasis on the response to noise and standing. J Am Board Fam Pract. 2005;18(2):97-103.
240. Kim JM, Kim TN, Won JC. Association between serum vaspin level and metabolic syndrome in healthy korean subjects. Metab Syndr Relat Disord 2013; 11(6):385-91.
241. Kim SM, Cho GJ, Yannakoulia M, et al. Lifestyle modification increases circulating adiponectin concentrations but does not change vaspin concentrations. Metabolism 2011; 60:1294–1299.
242. Kimura T, Matsumoto T, Akiyoshi M et al. Body fat and blood lipids in postmenopausal women are related to resting autonomic nervous system activity. Eur J Appl Physiol. 2006;97:542-7.

243. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59:256-62.

244. Klöting N, Berndt J, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2006; 339:430-36.

245. Ko SH, Song KH, Park SA, Kim SR, Cha BY, Son HY, Moon KW, Yoo KD, Park YM, Cho JH, Yoon KH, Ahn YB. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts acute ischaemic stroke in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 7-year follow-up study. Diabet Med. 2008;25(10):1171–7.

246. Kobat MA, Celik A, Balin M, Altas Y, Baydas A, Bulut M, Aydin S, Dagli N, Yavuzkir MF, Ilhan S. The investigation of serum vaspin level in atherosclerotic coronary artery disease. J Clin Med Res 2012; 4(2):110–3.

247. Kon H, Nagano M, Tanaka F et al. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum c-reactive protein level in a general population in Japan. Int Heart J. 2006;47:867-76.

248. Koskinen T, Kähönen M, Jula A et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults: The cardiovascular risk in young Finns study. Diabetic Med. 2009;26:354-61.

249. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat—functional implications. J Clin Invest. 2002;110:1243–50.

250. Lacigova S, Bartunek L, Cechurova D, Visek J, Gruberova J, Krcma M, Jankovec Z, Rusavy Z, Zourek M. Influence of cardiovascular autonomic neuropathy on atherogenesis and heart function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2009;83(1):26-31.

251. Laederach-Hofmann K, Mussgay L, Ruddel H Autonomic cardiovascular regulation in obesity. J. Endocrinol 2000;164:59-66.

252. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. Cytokine Growth Factor Rev 2007; 18:313-25.

253. Laitinen T, Lindström J, Eriksson J et al. Cardiovascular autonomic dysfunction is associated with central obesity in persons with impaired glucose tolerance. Diabet. Med. 2011; 28(6):699-704.

254. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome – Causes, consequences and therapeutic implications. Pharmacol. Ther., 2010;126:159-72.

255. Lampert R, Bremner JD, Su s et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. Am Heart J. 2008;156:757-9.

256. Lanza GA, Sgueglia GA, Cianflone D et al. Relation of heart rate variability to serum levels of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2006;97:1702-6.
257. Leal Vde O, Mafra D. Adipokines in obesity. Clin Chim Acta 2013; 419:87-94.
258. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Gerstein HC, Zinman B, Hanley AJ. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. Diabetes Care. 2015;38(5):793-800.
259. Lee MK, Jekal Y, Im JA, Kim E, Lee SH, Park JH, Chu SH, Chung KM, Lee HC, Oh EG, et al. Reduced serum vaspin concentrations in obese children following short-term intensive lifestyle modification. Clin Chim Acta 2010; 411:381-385.
260. Lee S, Cowan PA, Wetzel GT, Velasquez-Mieyer P. Prediabetes and blood pressure effects on heart rate variability, QT-interval duration, and left ventricular hypertrophy in overweight-obese adolescents. J Pediatr Nurs. 2011;26(5):416-27.
261. Lehtinen JM, Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K: Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and nondiabetic control subjects. Diabetes 1989;38:1308–13.
262. Levitt NS., Stansberry KB., Wychanck S., et al. Natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of IDDM. Diabetes Care. 1996;19:751-4.
263. Li K, Li L, Yang M, Liu H, Liu D, Yang H, Boden G, Yang G. Short-term continuous subcutaneous insulin infusion decreases the plasma vaspin levels in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with improvement in insulin sensitivity. Eur J Endocrinol 2011; 164:905–10.
264. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. J Int Med Res 2008; 36:625-29.
265. Li Z, Ma C, Li L, Pan X, Chen L. Vaspin serum concentration in patients with type 2 diabetes and carotide plaque. J Int Med Res 2012; 40(5):1670-6.
266. Liao D, Cai J, Brancati FL, Folsom A, Barnes RW, Tyroler HA, Heiss G. Association of vagal tone with serum insulin, glucose, and diabetes mellitus: The ARIC Study. Diabetes Res Clin Pract. 1995;30(3):211-21.
267. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsel EA, Rautaharju P, Heiss G. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Am J Epidemiol. 1997;145(8):696-706.

268. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Diabetes Care. 1998;21(12):2116-22.

269. Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Hoogendijk WJ, DeRijk RH, Vogelzangs N, Zitman FG, de Geus EJ, Penninx BW. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2458-66.

270. Lichtman JH, Bigger Jr JT, Blumenthal JA, et al. Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment: A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. 2008;118:1768-75.

271. Lieb D, Parson H, Mamikunian G, Vinik AI. Cardiac Autonomic Imbalance in Newly Diagnosed and Established Diabetes Is Associated with Markers of Adipose Tissue Inflammation. Exp Diabetes Res. 2012;2011:1-8.

272. Lin Y, Xu Y, Chen G, Lai X, Huang B, Chen Z, Yao L, Zhu S, Yao J, Wen J, Huang H, and Lin C. Diabetes and Its Chronic Complications in the She Ethnic Minority Group of China. Diabetes Technol Ther. 2012; 14(5): 430–439.

273. Lindmark S, Lönn L, Wiklund U, Tufvesson M, Olsson T, Eriksson JW. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance. Obes Res. 2005;13(4):717-28.

274. Linnemann B, Janka HU. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003;111(4):215-22.

275. Lishner M, Akselrod S, Avi VM, Oz O, Divon M, Ravid M. Spectral analysis of heart rate fluctuations. A non-invasive, sensitive method for the early diagnosis of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. J Auton Nerv Syst. 1987;19(2):119-25.

276. Liu P, Li G, Wu J et al. Vaspin promotes 3T3-L1 preadipocyte differentiation. Exp Biol Med (Maywood), 2015, pii: 1535370214565081.

277. Liu S, Dong Y, Wang T et al Vaspin inhibited proinflammatory cytokine induced activation of nuclear factor-kappa B and its downstream molecules in human endothelial EA.hy926 cells. Diabetes Res Clin Pract 2014;103:482-8.

278. Low PA, editor. Clinical autonomic disorders: evaluation and management. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
279. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, Suarez GA, Dyck PJ. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. Diabetes Care. 2004;27(12):2942-7.
280. Low PA, Engstrom JW. Disorders of the autonomic nervous system. In: Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill;2003.
281. Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, Zhou L, Li Y, Hu R. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes - ShangHai Diabetic neuRopathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS). PLoS One. 2013;16;8(4):e61053.
282. Lu Y, Tang ZH, Zeng F, Li Y, Zhou L. The association and predictive value analysis of metabolic syndrome combined with resting heart rate on cardiovascular autonomic neuropathy in the general Chinese population. Diabetol Metab Syndr. 2013; 5: 73.
283. Lupachyk S, Watcho P, Hasanova N, Julius U, Obrosova IG. Triglycerides, NEFA, and prediabetic neuropathy: role for oxidative-nitrosative stress. Free Radic Biol Med. 2012; 52(8):1255-63.
284. Mackay JD, Page MM, Cambridge J, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy. The diagnostic value of heart rate monitoring. Diabetologia. 1980;18(6):471-8.
285. Makikallio TH, Hoiber S, Kober L et al. Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac Evaluation. Am J Cardiol. 1999;83:836-9.
286. Malik M. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Circulation. 1996;93(5):1043-65.
287. Malik M. The Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Eur Heart J. 1996;17:354-81.
288. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. Diabetes. 1999;39:1177-81.
289. Mancia G, Bousquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. J Hypertens. 2007;25(5):909-20.
290. Mancia G, Paleari F, Parati G. Early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy:present and future approaches. Diabetologia. 1997;40: 482–484.

291. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. Diabetes Care. 2014;37:31–38.
292. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(10):5896-903.
293. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003;26(6):1895-901.
294. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetes 1989; 38:1456-61.
295. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension. 2003;42(4):474-80.
296. Mathias CJ, Bannister R. Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. 5th ed. Oxford/New York: Oxford University Press; 2013.
297. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9.
298. May O, Arildsen H. Long-term predictive power of simple function tests for cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: a population-based study. Acta Diabetol. 2011;48(4):311-6.
299. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, Thorpe SR, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. Diabetologia. 2004; 47(7):1324-30.
300. Meerwaldt R, Links TP, Graaff R, Hoogenberg K, Lefrandt JD, Baynes JW, Gans RO, Smit AJ. Increased accumulation of skin advanced glycation end-products precedes and correlates with clinical manifestation of diabetic neuropathy. Diabetologia. 2005;48(8):1637-44.
301. Meier M, Muhr D, Weiss M, Tatsch K, Standl E, Schnell O. QTc interval and scintigraphically assessed myocardial perfusion in newly diagnosed and long-term type 1 diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2000;14(2):90-5.
302. Merz PG, Rietbrock S, Schrodter A et al. Orales-liponsaurepraparat erweist gute bioverfugbarkeit. Therapie Woche. 1995;23:1367-70.
303. Metascreen Writing Committee, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications

in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. Diabetes Care. 2006;29(12):2701-7.

304. Metcalf PA, Baker JR, Scragg RK et al. Microalbuminuria in a middle-aged workforce: effect of hyperglycemia and ethnicity. Diabetes Care 1993;16 :1485 -1493.
305. Meyer C, Milat F, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2004;21(7):746-51.
306. Millis RM, Austin RE, Hatcher MD et al. Association of body fat percentage and heart rate variability measures of sympathovagal balance. Life Sci. 2010:86:153-7.
307. Min JY, Paek D, Cho SI et al. Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. Sci Total Environ. 2009;407:4807-11.
308. Min K, Min JY, Paek D, Cho SI. The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: Using the NCEP-ATP III and IDF definitions. PACE – Pacing and Clinical Electrophysiology. 2008;31:584-91.
309. Mochizuki H, Taniguchi A, Nakazato Y, Ishii N, Ebihara Y, Sugiyama T, Shiomi K, Nakazato M. Increased body mass index associated with autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016;24:129-31.
310. Mølgaard H, Christensen PD, Hermansen K, Sørensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Early recognition of autonomic dysfunction in microalbuminuria: significance for cardiovascular mortality in diabetes mellitus? Diabetologia. 1994;37(8):788-796.
311. Monesi L, Tettamanti M, Cortesi L, Baviera M, Marzona I, Avanzini F, Monesi G, Nobili A, Riva E, Fortino I, Bortolotti A, Fontana G, Merlino L, Trevisan R, Roncaglioni MC. Elevated risk of death and major cardiovascular events in subjects with newly diagnosed diabetes: findings from an administrative database. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24(3):263-70.
312. Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. Ann N Y Acad Sci. 2005;1043:567-81.
313. Mulder DJ, Water TV, Lutgers HL et al. Skin autoflourescence, a novel marker for glycemic and oxidative stress-derived advanced glycation endproducts: an overview of current clinical studies, evidence, and limitations. Diabetes Technol. Ther. 2006; 8(5): 523-35.
314. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. BMJ. 1998;316(7133):745-6.

315. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1995;18(8):1160-7.

316. Nakamura S., Makita Z., Ishikawa S., et al. Progression of neuropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. Diebetes. 1997; 46: 895-899.

317. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltagedependent anion channel complex. Circulation Research. 2013;112(5):771–780.

318. Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, et al. Vaspin Is an Adipokine Ameliorating ER Stress in Obesity as a Ligand for Cell-Surface GRP78/MTJ-1 Complex. Diabetes 2012; 61:2823-32.

319. Nang EE, Khoo CM, Tai ES, Lim SC, Tavintharan S, Wong TY, Heng D, Lee J. Is there a clear threshold for fasting plasma glucose that differentiates between those with and without neuropathy and chronic kidney disease?: the Singapore Prospective Study Program. Am J Epidemiol. 2009;169(12):1454-62.

320. Navarro X, Kennedy WR, Sutherland DE. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. Diabetologia. 1991;34 Suppl 1:S108-12.

321. Nesto RW. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts. Am J Med. 2004;116 Suppl 5A:11S-22S.

322. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia. 2000;43(5):533-49.

323. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. Muscle Nerve. 2001; 24:1229-31.

324. Nusser J, Scheuer R, Abendroth D, Illner WD, Land W, Landgraf R. Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia. 1991;34 Suppl 1:S118-20.

325. O'Brien IA, O'Hare P, Corrall RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. Br Heart J. 1986; 55(4): 348–354.

326. Obrosova IG, Ilnytska O, Lyzogubov VV, et al. High-fat diet-induced neuropathy of pre-diabetes and obesity: effects of "healthy" diet and aldose reductase inhibition. Diabetes. 2007; 56:2598–2608.

327. Okada N, Takahashi N, Yufu K, Murozono Y, Wakisaka O, Shinohara T, Anan F, Nakagawa M, Hara M, Saikawa T, Yoshimatsu H. Baroreflex sensitivity predicts cardiovascular events in

patients with type 2 diabetes mellitus without structural heart disease. Circ J. 2010;74(7):1379-83.

328. Olivera MM, da Silva N, Timóteo AT, Feliciano J, Silva S, Xavier R, Rocha I, Silva-Carvalho L, Ferreira R. Alterations in autonomic response head-up tilt testing in paroxysmal atrial fibrillation patients: a wavelet analysis. Rev Port Cardiol. 2009 Mar;28(3):243-57.
329. Orlov S, Cherney DZ, Pop-Busui R, Lovblom LE, Ficociello LH, Smiles AM, Warram JH, Krolewski AS, Perkins BA. Cardiac autonomic neuropathy and early progressive renal decline in patients with nonmacroalbuminuric type 1 diabetes. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7):1136-44.
330. Packer L, Witt E, Tritschler H. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med. 1995;2:227-50.
331. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. Diabetes 2002; 51 :803 -807.
332. Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Barbieri M, Varricchio G, Gambardella A, Varricchio M. Effects of insulin on the cardiac autonomic nervous system in insulin-resistant states. Clin Sci (Lond). 2000;98(2):129-36.
333. Paolisso G, Manzella D, Montano N et al. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. JCEM. 2000:851810–14.
334. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, Adinegara LA. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. Postgrad Med J. 2008;84(990):205-10.
335. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. Circulation. 2003;107(3):499-511.
336. Penn DM, Jordan LC, Kelso EW, Davenport JE, Harris RB. Effects of central or peripheral leptin administration on norepinephrine turnover in defined fat depots. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2006;291:1613–21.
337. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805-12.
338. Perciaccante A., Fiorenti A., Paris A., et al. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. Cardiovasc. Disord. 2006; 6: 19.

339. Peter G, Borbe HO. Untersuchungen zur absorption und verteilung der thiocsaure als grundlage der klinischen wirksamkeit bei der behandlung der diabetischen polyneuropathie. Diabet Stoffwechsel. 1996;5:12-6.

340. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR et al Body fat and the activity of the autonomic nervous system. N. Engl. J. Med 1988;318:1077-83.

341. Petrova M, Townsend R, Teff KL. Prolonged (48-hour) modest hyperinsulinemia decreases nocturnal heart rate variability and attenuates the nocturnal decrease in blood pressure in lean, normotensive humans. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(3):851-9.

342. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, Reenan A, Halter JB, Ensinck JW: Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. Diabetes Care 1984;7:447-453.

343. Piccirillo G, Vetta F, Fimognari FL, Ronzoni S, Lama J, Cacciafesta M, Marigliano V. Power spectral analysis of heart rate variability in obese subjects: evidence of decreased cardiac sympathetic responsiveness. Int J Obes Relat Metab Disord. 1996;20(9):825-9.

344. Piestrzeniewicz K, Luczak K, Lelonek M et al. Obesity and heart rate variability in men with myocardial infarction. Cardiol J. 2008;15:43-9.

345. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation. 2006;113:898-918.

346. Poliakova N, Després JP, Bergeron J et al. Influence of obesity indices, metabolic parameters and age on cardiac autonomic function in abdominally obese men. Metabolism. 2012;61:1270-9.

347. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010;33(7):1578-84.

348. Prasad K. Low levels of serum soluble receptors for advanced glycation end products, biomarkers for disease state: myth or reality. Int J Angiol. 2014; 23(1): 11-6.

349. Quilliot D, Fluckiger L, Zannad F, Drouin P, Ziegler O. Impaired autonomic control of heart rate and blood pressure in obesity: role of age and of insulin-resistance. Clinical Autonomic Research. 2001;11:79-86.

350. Quilliot D, Zannad F, Ziegler O. Impaired response of cardiac autonomic nervous system to glucose load in severe obesity. Metabolism. 2005;54(7):966-74

351. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. Clin Chim Acta. 1968;22(2):296-8.

352. Rana BS, Lim PO, Naas AA, Ogston SA, Newton RW, Jung RT, Morris AD, Struthers AD. QT interval abnormalities are often present at diagnosis in diabetes and are better predictors of cardiac death than ankle brachial pressure index and autonomic function tests. Heart. 2005;91(1):44-50.

353. Rasic-Milutinovic ZR, Millicevic DR, Milovanovic BD. Do components of metabolic syndrome contribute to cardiac autonomic neuropathy in non-diabetic patients? Saudi Med J. 2010;31:650-7.

354. Rathmann W., Ziegler D., Jahnke M., et al. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Med. 1993; 10: 820-24.

355. Ratzmann KP, Raschke M, Gander I, Schimke E. Prevalence of peripheral and autonomic neuropathy in newly diagnosed type II (noninsulin-dependent) diabetes. J Diabet Complications. 1991;5(1):1-5.

356. Ravussin E, Tataranni PA. The role of altered sympathetic nervous system activity in the pathogenesis of obesity. Proc Nutr Soc. 1996;55(3):793-802.

357. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler HJ, Mehnert H. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res. 1999;31(3):171-9.

358. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107(3):391-7.

359. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation. 1998;98(8):731-3.

360. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med. 1997;336(14):973-9.

361. Rosengård-Bärlund M, Bernardi L, Sandelin A, Forsblom C, Groop PH; FinnDiane Study Group. Baroreflex sensitivity and its response to deep breathing predict increase in blood pressure in type 1 diabetes in a 5-year follow-up. Diabetes Care. 2011;34(11):2424-30.

362. Rota E, Quadri R, Fanti E, Poglio F, Paolasso I, Ciaramitaro P, Cossa FM, Cocito D. Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis. Diabetes Res Clin Pract. 2007;76(1):152-4.

363. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, Nehrdich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. Diabet Med. 1999;16(12):1040-3.

364. Rutter MK, McComb JM, Brady S, Marshall SM. Autonomic neuropathy in asymptomatic subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. Clin Auton Res. 1998;8(5):251-7.

365. Ryle C, Donaghy M. Non-enzymatic glycation of peripheral nerve proteins in human diabetics. J Neurol Sci. 1995;129(1):62-8.

366. Saboori, S., MJ. Hosseinzadeh-Attar, E. Yousefi Rad et al. The comparison of serum vaspin and visfatin concentrations in obese and normal weight women. Diabetes Metab Syndr, 2013, pii: S1871-4021(13)00099-4.

367. Sahin S, Karsidag S, Ayalp S, Sengul A, Us O, Karsidag K. Determination of nerve conduction abnormalities in patients with impaired glucose tolerance. Neurol Sci. 2009;30(4):281-9.

368. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. Eur Heart J. 2004;25(5):363-70.

369. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schrier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy, and cardiovascular disease in NIDDM. Diabetes Care. 1996;19(11):1243-8.

370. Schmidt AM, Yan SD, Yan SF, et al. The multiligand receptor RAGE as a progression factor amplifying immune and inflammatory responses. J Clin Invest. 2001; 108(7): 949–955.

371. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G; Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Diabetes Care. 2005;28(3):668-74.

372. Seeger J, Ziegelmeier M, A. Bachmann et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2008;93(1):247–51.

373. Seshadri N, Acharya N, Lauer MS. Association of diabetes mellitus with abnormal heart rate recovery in patients without known coronary artery disease. Am J Cardiol. 2003;91(1):108-11.

374. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KGMM, Zimmet PZ: Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. Diabetes Res Clin Prac 1998; 42:131–139.

375. Sima AA, Chakrabarti S. Long-term suppression of postprandial hyperglycaemia with acarbose retards the development of neuropathies in the BB/W-rat. Diabetologia. 1992;35(4):325-30.

376. Singh P, Hawkley LC, McDade TW, Cacioppo JT, Masi CM. Autonomic tone and C-reactive protein: a prospective population-based study. Clin Auton Res. 2009;19(6):367-74.

377. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2000;86(3):309-12.

378. Singleton JR, Smith AG: Therapy insight: neurological complications of prediabetes. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2:276 –282.

379. Singleton JR, Smith AG. Neuropathy associated with prediabetes: what is new in 2007? Curr Diab Rep. 2007;7(6):420-4.

380. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care. 2001; 24(8):1448-53.

381. Singleton JR, Smith AG, Russell JW, Feldman EL. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. Diabetes 2003;52(12):2867-73.

382. Skyler J. Diabetic complications: the importance of glucose control. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1996; 25: 243-254.

383. Smith AA, Halliwill JR, Low PA, Wieling W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. J Physiol. 1999;519(Pt 1):1–10.

384. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. Neurology. 2001;57(9):1701-4.

385. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. J Neurol Sci. 2008; 273:25-28.

386. Smith AG, Russell J, Feldmann EL, Goldstein J, Peltier A, Smith S, Hamwi J, Pollari D, Bixby B, Howard J, Singleton JR. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2006; 29:1294-9.

387. Smith AG and Singleton JR. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. J Neurol Sci 2006; 242(1-2):9-14

388. Smith AG, Singleton JR. Impaired glucose tolerance and neuropathy. Neurologist. 2008;14(1):23-9.

389. Smith AG, Tripp C, Singleton JR. Skin biopsy findings in patients with neuropathy associated with diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2001;57:1701-1704.
390. Smulders YM., Jager A., Gerritsen J., et al. Cardiovascular autonomic function is associated with (micro-)albuminuria in elderly Caucasian subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes: the Hoorn Study. Diabetes Care. 2000; 23(9): 1369-74.
391. Soares-Miranda L, Sandercock G, Vale S et al. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. Diabetes Metab Res. 2012;28:363-9.
392. Søfteland E, Brock C, Frøkjær JB, Brøgger J, Madácsy L, Gilja OH, Arendt-Nielsen L, Simrén M, Drewes AM, Dimcevski G. Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus. J Diabetes Complications. 2014;28(3):370-7.
393. Sosenko JM, Kato M, Soto R, Goldberg RB: Sensory function at diagnosis and in early stages of NIDDM in patients detected through screening. Diabetes Care 1992; 15:847– 852.
394. Soulis-Liparota T., Cooper M., Papazoglou D., et al. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozocin-induced diabetic rat. Diabetes. 1991; 40: 1328-1334.
395. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 1997;34(3):169-79.
396. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, Stevens M, Kempler P, Hilsted J, Tesfaye S, Low P, Valensi P; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(7):639-53.
397. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes Care. 2003;26(9):2604-8.
398. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care. 1993;16(2):434-44.
399. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, Traber J, Domitrovich PP, Heckbert SR, Gottdiener JS. Higher levels of inflammation factors and greater insulin resistance are independently associated with higher heart rate and lower heart rate variability in normoglycemic older individuals: the Cardiovascular Health Study. J Am Geriatr Soc. 2008;56(2):315-21.

400. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. J. Diabetes Complications. 2000; 14: 1-6.

401. Stephenson JM, Kempler P, Perin PC, Fuller JH. Is autonomic neuropathy a risk factor for severe hypoglycaemia? The EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia. 1996;39(11):1372-6.

402. Stern K, Cho YH, Benitez-Aguirre P, Jenkins AJ, McGill M, Mitchell P, Keech AC, Donaghue KC. QT interval, corrected for heart rate, is associated with HbA1c concentration and autonomic function in diabetes. Diabetes Care. 2016 Jan 29. Doi: 10.1111/dme.13085. [Epub ahead of print]

403. Suarez GA, Clark VM, Norell JE et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:240-5.

404. Subbalakshmi NK, Adhikari PM, Rajeev A, Asha K, Jeganathan PS. Independent predictors of cardiac parasympathetic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Singapore Med J. 2008;49(2):121-8.

405. Sugisawa E, Miura J, Iwamoto Y, Uchigata Y. Skin auto-fluorescence reflects integration of past long-term glycemic control in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36(8):2339-45.

406. Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, Tapan S, Meral C, Abaci A. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. Diabetes Res Clin Pract 2009; 84:325-328.

407. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology. 2003; 60:108–111.

408. Sun N, Wang H, Wang L Vaspin alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway. Int J Clin Exp Pathol 2015;8:482-489.

409. Szelag B, Wroblewski M, Castenfors J, Henricsson M, Berntorp K, Fernlund P, Sundkvist G. Obesity, microalbuminuria, hyperinsulinemia, and increased plasminogen activator inhibitor 1 activity associated with parasympathetic neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999;22(11):1907-8.

410. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly. 2004;134(35-36):514-22.

411. Sztajzel J, Golay A, Makoundou V et al Impact of body fat mass extent on cardiac autonomic alterations in women. Eur. J. Clin. Invest 2009;39:649-56.

412. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation. 1996;93:1043-65.

413. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Watanabe M, Ooie T, Yufu K, Shigematsu S, Hara M, Sakino H, Katsuragi I, Tanaka K, Yoshimatsu H. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. Int J Cardiol. 2004;96(3):375-9.
414. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, Kennedy CR, Lehnert H, Randeva HS. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. Diabetes 2008; 57:1501–7.
415. Tankova T, Chakarova N, Dakovska L, Atanassova I. Assessment of HbA1c as a diagnostic tool in diabetes and prediabetes. Acta Diabetol. 2012;49(5):371-8.
416. Tankova T, Cherninkove S, Koev D. Treatment for diabetic mononeuropathy with α-lipoic acid. Int J Clin Pract. 2005;59:645-50.
417. Tankova T, Koev D, Dakovska L. α-lipoic acid in the treatment of severe diabetic neuropathy (controlled, randomizeda open-labelled trial). Jurnalul Roman de Diabet Nutritie si Boli Metabolice. 2000;8:17-21.
418. Tankova T, Koev D, Dakovska L. Kyselina α-lipoová v liečbe bolestivej diabetikej neuropatie (kontrolovaná, randomizovaná, otvorená štúdia). Diabetes a obezita. 2003;3:44-54.
419. Tapp RJ, Shaw JE, de Courten MP, Dunstan DW, Welborn TA, Zimmet PZ; Aus-Diab Study Group: Foot complications in type 2 diabetes: an Australian population based study. Diabet Med 2003; 20:105–113.
420. Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. Neuromolecular Med. 2008;10(3):169-78.
421. Tentolouris N, Katsilambros N, Papazachos G, Papadogiannis D, Linos A, Stamboulis E, Papageorgiou K. Corrected QT interval in relation to the severity of diabetic autonomic neuropathy. Eur J Clin Invest. 1997;27(12):1049-54.
422. Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2006;1083:129–52.
423. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. Diabetes Care 2010;33:2285–93.
424. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, Witte DR, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group: Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005; 352:341–350.

425. Teshigawara S, Wada J, Hida K et al. Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2012; 97(7):E1202–E07.
426. Thayer JF, Fischer JE. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine and C-reactive protein: evidence for the cholinergic anti-inflammatory pathway in healthy human adults. J Intern Med. 2009;265(4):439-47.
427. Thayer JF, Fischer JE. Heart rate variability, overnight urinary norepinephrine, and plasma cholesterol in apparently healthy human adults. Int J Cardiol. 2013;162(3):240-4.
428. Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. Ann N Y Acad Sci. 2006;1088:361-72.
429. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997.(Suppl. 2) :S54 -S57.
430. Thorne A, Lonnqvist F, Apelman J, Hellers G, Arner P. A pilot study of long-term effects of a novel obesity treatment: omentectomy in connection with adjustable gastric banding. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26:193–9.
431. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ et al. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. Diabetes 1996;45:308-315.
432. Töyry JP, Partanen JV, Niskanen LK, Länsimies EA, Uusitupa MI. Divergent development of autonomic and peripheral somatic neuropathies in NIDDM. Diabetologia. 1997;40(8):953-8.
433. Tracey KJ. Reflex control of immunity. Nat Rev Immunol. 2009;9(6):418-28
434. Tracey KJ. Immune cells exploit a neural circuit to enter the CNS. Cell. 2012;148:392-4.
435. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994;90(2):878-83.
436. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352(9131):837-53.
437. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. J Am Coll Cardiol. 1998;31(3):593-601.
438. Unwin N, Shaw J, Zimmet P et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med., 2002; 19(9):708-23.

439. Valensi P, Pariès J, Attali JR; French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications--the French multicenter study. Metabolism. 2003;52(7):815-20.
440. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. Diabetes Care. 2001;24(2):339-43.
441. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. Diabetes Metab. 2009;35(3):206–213.
442. Van DeBorne P, Hausberg M, Hoffman RP et al. Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects. Am J Physiol 1999;76:R178–R183.
443. Vanninen E, Uusitupa M, Länsimies E, Siitonen O, Laitinen J. Effect of metabolic control on autonomic function in obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabet Med. 1993;10(1):66-73.
444. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo Perin P. The clinical utility of QT interval assessment in diabetes. Diabetes Nutr Metab. 2000;13(6):356-65.
445. Verrotti A, Chiarelli F, Morgese G. Autonomic dysfunction in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus children. Pediatr Neurol. 1996;14(1):49-52.
446. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2014; 5: 205.
447. Villareal RP, Liu BC, Massumi A. Heart rate variability and cardiovascular mortality. Curr Atheroscler Rep. 2002;4:120-7.
448. Vincent AM, Hayes JM, McLean LL, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Feldman EL. Dyslipidemia-induced neuropathy in mice: the role of oxLDL/LOX-1. Diabetes. 2009; 58:2376–2385
449. Vinik AI. The conductor of the autonomic orchestra. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:71.
450. Vinik AI, Aysin B, Colombo J. Enhanced frequency domain analysis replaces older heart rate variability methods. Philadelphia: Forth Annual Diabetes Technology meeting; 2004.
451. Vinik AI, Aysin B, Colombo J Differentiation of autonomic dysfunction by enhanced frequency domain analysis reveals additional stages in the progression of autonomic decline in diabetics. 5th Annual Diabetes Technology Meeting. San Francisco, CA, 10-12 November 2005.
452. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. J Diabetes Investig. 2013;4(1):4-18.

453. Vinik EJ., Hayer RP., Oglesby A., et al. The development and validation of the Norflok QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effect of diabetes and diabetic neuropathy. Diabetes Technol. Ther. 2005; 7: 497-508.

454. Vinik AI., Maser RE., Mitchell BD., et al. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetic Care. 2003; 26: 1553-1579.

455. Vinik A, Maser RE, Nakave AA. Diabetic cardiovascular autonomic nerve dysfunction. US Endocrine disease. 2007;2:2-9.

456. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Neuropathy: The Crystal Ball for Cardiovascular Disease? Diabetes Care. 2010;33(7): 1688–90.

457. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? Diabet Med. 2011;28(6):643-51.

458. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):747-87.

459. Vinik AI, Ziegler D Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Circulation 2007;115:387-97.

460. von Kanel R, Nelesen RA, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. Brain Behav Immun. 2008;22(4):461-8.

461. von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, Isken F, Spranger J, Mai K, Randeva HS, Pfeiffer AF, Weickert MO. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. Eur J Endocrinol 2010;162(3):507-13.

462. Voulgari C, Moyssakis I, Perrea D, Kyriaki D, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 2010;27(12):1420-9.

463. Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2011;25(3):159-67.

464. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care. 2004;27(8):1954-61.

465. Wada J. Vaspin: a novel serpin with insulin-sensitizing effects. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17:327-33.

466. Wada R, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. Ann N Y Acad Sci. 2005;1043:598-604.
467. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endocr Rev 2000; 21:697 –738.
468. Walters DP, Gatting W, Mullee MA, Hill RD: The prevalence of diabetic distal sensory neuropathy in an English community. Diabet Med 1992; 9:349 –353.
469. Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D, Maier SF. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. Neurosci Lett. 1995;183(1-2):27-31.
470. Watkins L, Surwit RS, Grossman P et al. Is There a Glycemic Threshold for Impaired Autonomic Control? Diabetes Care 2000; 239 (6):826–830.
471. Report of a WHO/IDF consultation. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia, 2006.
472. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. Diabetes. 2009; 58:1634-40.
473. Windham BG, Fumagalli S, Ble A et al. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. J Obes. 2012;2012:149516.
474. Wirta OR, Pasternack AI, Mustonen JT, Laippala PJ, Reinikainen PM. Urinary albumin excretion rate is independently related to autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. J Intern Med. 1999;245(4):329-35.
475. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 2005;48(1):164-71.
476. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications : report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. Geneva, 1999.
477. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO, 2008.
478. Wu JS, Yang YC, Lin TS, et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated fasting plasma glucose. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:3885-9.
479. Yan T, Li L, Wang H et al. Correlation between adipocytokines levels and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2014;34(2):275–8.

480. Ye Y, Hou XH, Pan XP, Lu JX, Jia WP. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. Chin Med J (Engl) 2009; 122(21):2530-3.

481. Ylitalo KR, Sowers MF, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity. National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. Diabetes Care. 2011; 34:1642-7.

482. Ylitalo KR, William HH, Harlow SD. Monofilament insensitivity and small and large nerve fiber symptoms in impaired fasting glucose. Prim Care Diabetes. 2013; 7:309-13.

483. Youn BS, Klöting N, Kratzsch J et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. Diabetes. 2008;57(2):372–7.

484. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH: A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. Diabetologia. 1993; 36:150 –4.

485. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. JAMA 2009;301:1547–55.

486. Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabetic polyneuropathy. Diabetes. 1986;35(2):192-7.

487. Zacharieva S, Kirilov G, Orbetzova M, Elenkova A, Shigarminova R, Lozanov V, Mitev V. Homocysteine, renin and aldosterone in patients with Cushing's syndrome. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2008; 30(3):221-4.

488. Zahorska-Markiewicz B, Kuagowska E, Kucio C et al Heart rate variability in obesity. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord 1993;17:21-3.

489. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. Diabetes Metab. Rev. 1994; 10: 339-383.

490. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Raz I, Novosadova M, Maus J, Samigullin R. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006;29(11):2365-70.

491. Ziegler D, Dannehl K, Volksw D, Mühlen H, Spüler M, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart-rate variation in newly diagnosed IDDM patients. Diabetes Care. 1992;15(7):908-11.

492. Ziegler D, Cicmir I, Mayer P, Wiefels K, Gries FA. Somatic and autonomic nerve function during the first year after diagnosis of type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetes Res. 1988;7(3):123-7.

493. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. Diabetes Metab. 1993; 19: 143-151.

494. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, Lessmann F, Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. J Diabetes Complications. 1992;6:49-57.

495. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schütte K, Kerum G, Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 1999;22(8):1296-301.

496. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schütte K, Gries FA. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia. 1995;38(12):1425-33.

497. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. Diabet Med. 1992;9(2):166-75.

498. Ziegler D, Low PA, Freeman R, Tritschler H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. J Diabetes Complications. 2015 Nov 10. pii: S1056-8727(15)00437-7. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.10.018. [Epub ahead of print]

499. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004 ;21(2):114-21.

500. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of Polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. Diabetes Care. 2008; 31:464-9.

501. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month

randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care. 1997;20(3):369-73.

502. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2004; 27:2178-83.

503. Ziegler D, Voss A, Rathmann W, Strom A, Perz S, Roden M, Peters A, Meisinger C; KORA Study Group. Increased prevalence of cardiac autonomic dysfunction at different degrees of glucose intolerance in the general population: the KORA S4 survey. Diabetologia. 2015;58(5):1118-28.

504. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Döring A, Meisinger C; KORA Study Group. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Diabetes Care. 2008;31(3):556-61.

505. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. J Clin Endocrinol Metab. 1986;63(1):208-14.

506. Zoppini G, Cacciatori V, Raimondo D, Gemma M, Trombetta M, Dauriz M, Brangani C, Pichiri I, Negri C, Stoico V, Bergamini C, Targher G, Santi L, Thomaseth K, Bellavere F, Bonadonna RC, Bonora E. Prevalence of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in a Cohort of Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). Diabetes Care. 2015;38(8):1487-93.

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 глюкозен 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.