DOI: 10/31082/1728-452X-2018-193-7-20-30
УДК 616.379-008.64-839

КАРДИАЛЬНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ФАКТОРЫ РИСКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ (обзор литературы)

И.С. НУРАХМЕДОВА, А.А. НУРБЕКОВА
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Республика Казахстан

Нурахмедова И.С.

У пациентов, страдающих сахарным диабетом, при неадекватной компенсации возможно развитие таких диабетических осложнений, как нефропатия, ретинопатия и периферическая нейропатия. Но наряду с этим имеет место менее известное, но не менее серьезное осложнение - кардиальная автономная нейропатия, вызванная метаболическими нарушениями в синусовом узле и нервах, регулирующих работу сердца и тонус кровеносных сосудов.

Ключевую роль в патогенезе данного осложнения играют хроническая гипергликемия и вариабельность гликемии. «Золотым стандартом» диагностики кардиальной автономной нейропатии являются кардиоваскулярные тесты Юинга. Кроме того, выявление нарушений работы синусового узла возможно по изменению вариабельности сердечного ритма по данным суточного мониторирования электрокардиографии. Наличие данного осложнения является прогностически неблагоприятным и ассоциировано с высоким риском летального исхода.

Ключевые слова: сахарный диабет, кардиальная автономная нейропатия, вариабельность сердечного ритма, вариабельность гликемии.

Для цитирования: Нурахмедова И.С., Нурбекова А.А. Кардиальная автономная нейропатия у пациентов с сахарным диабетом: факторы риска, диагностика и лечение (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2018. - №7 (193). – С. 20-30

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ҚАНТ ДИАБЕТІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ЖҮРЕКТІҢ АВТОНОМДЫ НЕЙРОПАТИЯСЫ: ТӘУЕКЕЛДІК ФАКТОРЛАРЫ, ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ (әдебиетке шолу жасау)

И.С. НҰРАХМЕДОВА, А.А. НҰРБЕКОВА
С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Қант диабетінің көмірсу алмасу декомпенсациясы кезінде диабеттің ретинопатия, нефропатия және шеткі нейропатия асқынулары дамуы мүмкін. Қант диабетімен ауыратын науқастарда жалпы диабеттік асқынулардың дамуымен қатар аз белгілі, бірақ кемінде ауыр асқыну жүрек-автономиялық невропатиясы: синус түйіндерінде және нервтерді метаболикалық бұзылулардан туындаған жүректің жұмысын және қан тамырларының тонусын реттейді.

Осы асқынулардың патогенезінде шешуші рөлді созылмалы гипергликемия және вариабелділік гликемия атқарады. Жүрек-автономиялық невропатиясы диагностикасының «Алтын стандарттары» - бұл Юингтің жүрек-қантамырлық тесті. Бұдан басқа, синус түйінінің бұзылуы электрокардиографияның күнделікті бақылауына сәйкес жүректің жиілігінің өзгермелілігінің өзгеруімен көрсетіледі. Бұл асқынудың болуы болжамды жағымсыз болып табылады және өлім қаупінің жоғары болуына байланысты.

Негізгі сөздер: қант диабеті, жүректің автономды нейропатиясы, жүрек жиілігінің ауытқуы, гликемияның ауытқуы.

S U M M A R Y

CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND CURE (literature review)

IS NURAKHMEDOVA, AA NURBEKOVA
SD Asfendiyarov Kazak National Medical University, Almaty c., Republic of Kazakhstan

In addition to the common diabetic complications such as retinopathy, nephropathy, and peripheral neuropathy patients with diabetes could have less known but no less serious complication - cardiac autonomic neuropathy. This complication is caused by metabolic disorders in the sinus node and nerves that regulate the work of the heart and the tone of the blood vessels.

The most significant factors in development of this complication are chronic hyperglycemia and the glycemia variability. The standard for diagnosing of cardiac autonomic neuropathy is Ewing's cardiovascular tests. Besides, the disturbance of the sinus node is indicated by changes in the variability of the heart rate according to the daily monitoring of the ECG. The presence of this complication is prognostically unfavorable and associated with a high risk of death.

Keywords: diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, heart rate variability, variability of glycemia.

Контакты: Нурахмедова Инесса Сергеевна, докторант PhD кафедры эндокринологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, Толе би, 88. Индекс 050000. E-mail: inessa19900407@gmail.com

Contacts: Inessa S. Nurakhmedova, doctoral student PhD of the Department of Endocrinology of the Asfendiyarov KazNMU, Almaty c., Tole bi str., 88. Index 050000. E-mail: inessa19900407@gmail.com

Принято 30.05.2018

For reference: Nurakhmedova IS, Nurbekova AA Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: risk factors, diagnosis and cure (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;7(193): 20-30 (In Russ.). DOI: 10/31082/1728-452X-2018-193-7-20-30

Сахарный диабет (СД) в настоящее время принимает масштабы глобальной эпидемии, занимая одно из первых мест среди ведущих проблем современного здравоохранения. Согласно последним данным, СД установлен у 425 млн. людей во всем мире и примерно столько же людей имеют невыявленный СД [1]. Хроническая гипергликемия ведет к развитию осложнений СД, среди которых выделяют макро- и микрососудистые осложнения [2].

Макрососудистые осложнения СД – это поражение крупных артерий и вен, приводящих к нарушению перфузии органов и тканей. Макрососудистые осложнения у пациентов с СД двукратно увеличивают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых заболеваний нижних конечностей и цереброваскулярных заболеваний, в том числе острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

Микрососудистые осложнения СД, такие как ретинопатия, нефропатия и нейропатия, характеризуются повреждением мелких сосудов – капилляров, артериол и венул. Диабетическая ретинопатия представляет собой поражение сосудов сетчатки глаза, ведущее к нарушению кровоснабжения сетчатки. При СД первого типа (СД1) ретинопатия наблюдается у 13% пациентов через 5 лет после манифестации заболевания и у 90% пациентов с СД1 через 10-15 лет [3]. При СД второго типа (СД2) через 5 лет от дебюта заболевания ретинопатия выявляется у 40% пациентов, находящихся на инсулинотерапии и у 24% пациентов, принимающих пероральные антидиабетические препараты. Через 15-19 лет процентное соотношение увеличивается до 84% и 53% соответственно [4].

Диабетическая нефропатия – это поражение артерий, артериол, клубочков и канальцев почек. При развитии нефропатии приблизительно у 30% пациентов с СД1 и 5-10% СД2 отмечается переход в уремическую стадию. Диабетическая нефропатия является одной из главных причин терминальной хронической почечной недостаточности [5].

Диабетическая нейропатия представляет собой поражение нервных волокон в результате повреждения vasa nervorum. Распространенность нейропатии у пациентов с СД составляет 7% в течение 1 года от манифестации заболевания и до 50% через 25 лет [3]. Нейропатия при СД может проявляться в нескольких различных формах, включая сенсорные, фокальные, мультифокальные и вегетативные нейропатии [6].

Кардиальная автономная нейропатия (КАН) представляет собой повреждение нервных волокон, которые иннервируют сердце и кровеносные сосуды [6]. Нарушение работы синусового узла (СУ) сердца зачастую является причиной тяжелых аритмий, предопределяет формирование патологии ССС, безболевой ишемии сердца [7].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти при СД [7]. При этом только в 65% случаев ССЗ являются диагностированными [7]. Следовательно, для улучшения качества и продолжительности жизни пациентов с СД необходимо усовершенствование методов ранней диагностики и лечения патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). В августе 2013 г. две крупные организации – European Society of Cardiology (ESC) и European Association for the Study of Diabetes (EASD) совместно создали рекомендации по СД, преддиабету и ССЗ с целью ранней диагностики и лечения пациентов данной категории. ESC и EASD ввели понятие диабетической болезни сердца [8]. Как известно, факторами риска развития заболеваний ССС являются артериальная гипертензия (АГ), нарушение липидного обмена, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, курение, пожилой возраст, менопауза, наследственная отягощенность по ССЗ. У пациентов с СД помимо вышеуказанных факторов риска имеют место и специфические факторы – длительно существующая гипергликемия, гиперинсулинизм, инсулинорезистентность, которые в конечном итоге приводят к повреждению эндотелия сосудов, ускорению атерогенеза, микроангиопатии и прогрессированию КАН [8].

Эпидемиологические исследования показали большой разброс в распространенности КАН среди пациентов с СД. Распространенность КАН у пациентов с СД 1 составила 17-66% и у пациентов с СД 2 - 31-73%. Такой разброс связан с расхождениями критериев, используемых для диагностики КАН [9].

Клинические проявления вегетативной дизрегуляции сердца вследствие КАН длительное время остаются недиагностированными в связи с отсутствием целенаправленного исследования работы СУ [10]. Уже в первый год после установления диагноза СД 2 и на втором году от манифестации СД 1 КАН может проявляться в виде изменения вариабельности сердечного ритма (ВСР) [11]. На более поздних стадиях болезни по мере ее прогрессирования появляются основные клинические проявления КАН: тахикардия покоя, ортостатическая гипотензия, снижение толерантности к физической нагрузке, изменения при суточном мониторинге артериального давления (АД), интраоперационная сердечно-сосудистая нестабильность, безболевая ишемия и безболевой инфаркт миокарда [10].

Тахикардия покоя является одним из самых ранних признаков КАН, который может выступать не только как диагностический, но и как прогностический инструмент у пациентов с СД [12]. В исследовании с участием 11400 пациентов с СД 2 было установлено, что тахикардия покоя связана с повышенным риском смерти и осложнениями со стороны ССС (ОР 1.15/10, 95% ДИ 1.08–1.21; p<0,001). По мере прогрессирования КАН снижается активность симпатического отдела, что сопровождается исчезновением тахикардии [13]. У пациентов наблюдается фиксированный сердечный ритм, не меняющийся в ответ на умеренную физическую нагрузку, стресс или сон. Это связано с полной сердечной денервацией и выраженной КАН [13].

Известно, что парасимпатическая денервация и симпатическое преобладание нарушают толерантность к физической нагрузке, уменьшая адекватный ответ АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и должное увеличение сердечного выброса при физической активности [12].

Довольно распространенным проявлением КАН является ортостатическая гипотензия, которая характеризуется снижением систолического артериального давления более 20 мм рт.ст. или снижением пульсового давления более чем на 10 мм рт.ст. при переходе из положения лежа в положение стоя [12]. Это является результатом нарушения симпатической вазомоторной иннервации, приводящей к периферической вазодилатации, когда человек принимает вертикальное положение [12]. После постурального перехода в легких случаях симптомы могут включать слабость, головокружение, потемнение перед глазами, шум в ушах, бледность кожи, кратковременную неустойчивость, дискомфорт в эпигастрии [14]. В более тяжелых случаях возможен синкопальный эпизод, сопровождающийся мышечной слабостью, расширением зрачков, отведением глазных яблок кверху, нитевидным пульсом, низким АД [15]. Интервал времени от момента изменения положения тела до развития синкопального состояния может сокращаться от минуты до нескольких секунд, что отражает тяжесть ортостатических нарушений кровообращения [15]. Наиболее выражены симптомы ортостатической гипотензии в ранние утренние часы, при жаркой погоде, после приема пищи, физической нагрузки, а также при других состояниях, приводящих к перераспределению объема крови [16]. Некоторые лекарственные препараты, принимаемые пациентами с СД, такие как диуретики, вазодилататоры, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, инсулин, могут усугубить вышеуказанные симптомы [16].

По данным исследования Montano N. и др., выявлена очевидная взаимосвязь между КАН и АГ, что, вероятнее всего, связано с повышенной активностью симпатического отдела нервной системы [17]. При этом степень тяжести КАН коррелирует с уровнем повышения систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД). Также для КАН характерно лабильное течение АГ с большой вариабельностью в течение суток [10]. При проведении суточного мониторирования АД у больных с КАН наблюдалась инверсия физиологического ритма АД: ночные значения превышали дневные [17].

Развитие безболевой ишемии при СД зависит от возраста, продолжительности диабета и наличия других факторов риска [18]. В основе появления безболевой ишемии лежит структурное повреждение афферентных нервов, идущих от миокарда. При проведении метаанализа 12 исследований, изучающих КАН, получен вывод, что безболевая ишемия миокарда, выявленная с помощью тестов с физической нагрузкой, чаще встречается у больных СД с КАН, чем у пациентов без данного осложнения (ОР 1.96, 95% ДИ 1.53–2.51, p<0,001) [19]. При суточном мониторировании электрокардиографии (ЭКГ) безболевая ишемия определена у 64,7% диабетиков, имеющих КАН, при этом у больных без КАН она была диагностирована лишь в 4,2% случаев [19]. Эквивалентом боли при КАН могут выступать внезапная общая слабость, кашель, затруднение дыхания, приступ тошноты и рвоты, которые должны настораживать в отношении острой ишемии миокарда [19]. У каждого третьего больного СД острый инфаркт миокарда с характерными электрокардиографическими изменениями протекает без боли, что является причиной поздней обращаемости и высокой летальности [20]. Выживаемость больных СД при инфаркте миокарда в 2-3 раза ниже, чем в общей популяции [19].

Вегетативная нервная система регулирует ЧСС, силу сокращения миокарда, расслабление сердечной мышцы и периферическое сопротивление сосудов. Нарушение автономной иннервации ССС приводит к систолической и диастолической дисфункции левого желудочка при отсутствии структурной и клапанной патологии сердца, АГ и заболеваниях коронарных сосудов [21]. При этом вначале развивается диастолическая дисфункция, а после – систолическая форма [19].

При оперативных вмешательствах пациенты с КАН должны быть под пристальным вниманием, так как они имеют большой риск осложнений, связанных с анестезией [22]. Замечено, что во время общей анестезии поддержка вазопрессорами чаще требуется пациентам с КАН, чем пациентам без автономных нарушений [23]. Для пациентов с КАН характерен неадекватный гемодинамический ответ в виде тяжелой интраоперационной гипотензии, которая обусловлена неспособностью суживать сосуды после использования сосудорасширяющих препаратов при проведении анестезии [24]. Кроме того, пациенты с КАН переживают интраоперационную гипотермию, которая ведет к замедлению действия медицинских препаратов, что двукратно увеличивает периоперационную смертность, а в постоперационном периоде приводит к медленному заживлению ран [24]. Поэтому жизненно важна тщательная предоперационная оценка всех пациентов с КАН, чтобы свести к минимуму любое из этих осложнений [22].

Исследование, включающее 1458 пациентов с СД 2, показало, что выявленная КАН является сильнейшим предиктором острого нарушения мозгового кровообращения [25].

У больных с КАН возможно развитие «кардиореспираторных арестов» - эпизодов кратковременной остановки сердцебиения и дыхания [19]. Чаще они возникают при наличии отягощающих факторов, таких как пневмония или наркоз. Патогенез данного явления до конца неясен. Возможно, в результате поражения блуждающего нерва нарушается проведение нервных импульсов от каротидного синуса и хеморецепторов дуги аорты, что ведет к снижению чувствительности к гипоксии [16]. Помимо этого у пациентов с КАН снижается тонус гладкой мускулатуры, частично иннервируемый холинергическими волокнами. Этот механизм еще больше усугубляет развившуюся гипоксию [16]. Возникшие в ночное время кратковременные эпизоды остановки дыхания – ночные апноэ также могут стать причиной внезапной смерти [16, 19].

Таким образом, синдром внезапной смерти является наиболее тяжелым проявлением КАН [9]. Потенциальными причинами могут выступать нарушения сердечного ритма, безболевая ишемия, апноэ во сне, «кардиореспираторный арест», дисфункция левого желудочка, тяжелая артериальная гипотензия и бессимптомная гипогликемия

[21]. Продольные исследования показали, что у пациентов как с СД 1, так и СД 2 с КАН пятилетняя смертность составила 16-50%, причем в большинстве случаев наблюдалась внезапная смерть [9, 15]. Метаанализ 15 исследований, включая исследования с базовой оценкой ВСР при проведении стандартных кардиоваскулярных тестов, показал, что относительный риск смерти составил 3,45 (95% ДИ 2.66–4.47, p<0,001), когда КАН был установлен при наличии 2 и более положительных тестов [9, 26].

Исследование ACCORD показало, что КАН является независимым предиктором смертности от всех причин (ОР 2.14, 95% ДИ 1.37–3.37), смертности от ССЗ (ОР 2.62, 95% ДИ 1.4–4.91) при наблюдении в течение 3,5 года [14]. Исследование IDDM EURODIAB продемонстрировало, что КАН является самым сильным фактором риска, влияющим на смертность по сравнению с другими факторами [27].

Диагностика

Группа экспертов Конгресса Торонто разработала критерии диагностики и рекомендовала проведение скрининга для выявления КАН [10]. Американская диабетическая ассоциация также рекомендовала скрининг КАН при установлении СД 2 и через 5 лет после манифестации СД 1, особенно, если присутствуют другие диабетические осложнения [28]. Также следует уделить внимание диагностике КАН пациентам с СД, которые готовятся к плановой операции, и пациентам, которые перенесли острый инфаркт миокарда, поскольку КАН предопределяет неблагоприятные исходы [29, 30].

На основании вышеуказанных тестов принято выделять 3 стадии КАН:

1 - стадия ранних проявлений определяется при наличии 1 положительного или 2 сомнительных результатов кардиоваскулярных тестов;

2 - кардиальная нейропатия средней тяжести - наличие 2 и более положительных результатов кардиоваскулярных тестов;

3 - тяжелая кардиальная нейропатия - наличие постуральной гипотензии в дополнение к положительным результатам кардиоваскулярных тестов [31].

Данные тесты являются «золотым стандартом» в диагностике КАН, т.к. они являются неинвазивными, безопасными и хорошо стандартизированы [32]. КВТ являются как показателями КАН, так и отражают нарушение сердечной функции, которое наблюдается у пациентов с КАН. В исследовании, включавшем 152 пациента со средней продолжительностью диабета 12 лет и средним возрастом 64,51±7,85 года, проводили сравнение каждого отдельного теста и их комбинаций. Был сделан вывод, что тест 30:15 является лучшим диагностическим индикатором для выявления КАН с 96% чувствительностью и 65% специфичностью. Так же, если тест 30:15 указывает на наличие КАН, точность диагностики может быть увеличена проведением пробы Вальсальвы и пробой с глубоким дыханием [33].

Также КАН может быть установлена путем оценки ВСР [32]. У здоровых людей нормальная ВСР во время вдоха и выдоха обусловлена симпатической и парасимпатической нервной системой. Поэтому изменения ВСР свидетельствуют о ранних нарушениях автономной нервной системы. При этом ВСР может оцениваться во временной области или при частотном анализе. В первом случае рассма-

Таблица 1 - **Диагностика и скрининг КАН основаны на проведении кардиоваскулярных тестов (КВТ), впервые описанных Юингом в 1980 г. [12, 31]**

Проба	Описание	Норма*	Пограничное значение	Патологическое значение
Дыхательный тест	Определение отношения величины максимального интервала R-R к минимальному по время дыхания со скоростью ЧДД 6 в мин	>1.40	1.20-1.40	<1.20
Тест30:15	Определение отношения 15-го R-R интервала к 30-му с момента начала вставания при ортопробе	>1.35	1.35-1.2	<1.2
Проба Вальсальвы	Определение отношения величины максимального R-R интервала в первые 20 с после пробы к минимальному интервалу R-R при повышении внутрилегочного давления во время вдоха в мундштук,соединенный с манометром до уровня 40 мм рт. ст. в течение 10–15 с)	>1.70	1.30-1.70	<1.30
Тест Шелонга (ортостатическая проба)	Измерение САД в горизонтальном положении и на 2,4,6,8 и 10-й мин. после подъема	≤10	11 - 25	>25
Проба с изометрической нагрузкой	Определение разницы ДАД в состоянии покоя и после сжатия рукоятки динамометра в течение 3 мин до 1/3 максимальной силы руки	≥15	10-15	<10

*После 40 лет показатели "ЧСС-тестов" целесообразно снизить на 0.1

тривается статистический анализ интервалов R-R (SD всех нормальных интервалов и среднеквадратичного значения разности последовательных интервалов R-R), при втором варианте – спектральный анализ [9, 32]. Показано, что аномалии ВСР могут присутствовать на момент постановки диагноза КАН, и анализ временной и частотной областей может позволить более точную оценку парасимпатической и симпатической активности [16, 32]. Анализ спектров ВСР может проводиться в условиях покоя с демонстрацией низко- и высокочастотных компонентов. Низкочастотный компонент (НЧК) спектра ВСР - 0.04–0.15 Гц в первую очередь отражает симпатическую активность, тогда как высокочастотные компоненты (ВЧК) - 0.15–0.4 Гц отражают парасимпатическую активность. Отношение НЧК к ВЧК рассчитывается и обеспечивает оценку симпатической/парасимпатической активности [30].

Удлинение интервала QT, часто наблюдаемое при КАН, вызванное дисбалансом симпатической иннервации и гипертрофией левого желудочка, является предиктором аритмий сердца и внезапной смерти [34]. Измерение длины интервала QT может быть заменено оценкой дисперсии интервала QT. Дисперсия интервала QT – это изменение продолжительности данного интервала в разных отведениях во время одного цикла, либо изменение длины интервала QT от цикла к циклу в пределах одного отведения. Отмечено, что для КАН характерно возрастание дисперсии Q-T [19].

Применение такого метода исследования, как сцинтиграфия, с использованием позитронно-эмисссионной томографии и симпатических нейротрансмиттерных аналогов, а именно метайодобенилгуанид и С-метагидроксиэфедрин, помогает качественно оценить симпатическую иннервацию сердца. Однако эти тесты являются довольно дорогостоящими, поэтому их использование ограничено научными исследованиями, а не обычной клинической практикой [9, 16].

Увеличение АД обычно воспринимается барорецепторами сосудов, вызывая рефлекторное увеличение вагусной активности и снижение симпатической активности [9]. Это приводит к снижению сердечного выброса, а также к периферической вазодилатации для коррекции АД [9]. Обратная ситуация происходит при снижении АД. С учетом вышесказанного для выявления КАН можно применять барорефлектограмму с использованием фармакологических методов (например, болюсное введение адреналина), либо нефармакологических методов (физические упражнения, постуральные изменения). Первый считается в настоящий момент «золотым стандартом» для оценки барорефлектограммы [9]. Оба метода требуют непрерывного мониторинга АД и непрерывного измерения ритма сердца (интервал R-R) [9]. Наряду с использованием барорефлектограммы, как метода диагностики КАН, также исследовалась контрольная группа здоровых людей. Было замечено, что кривая барорефлектограммы была значительно ниже у пациентов с СД1 и КАН, чем у пациентов без КАН, и барорефлектограмма не отличается между пациентами с СД без КАН и контрольной группой здоровых людей, однородных по полу и возрасту [35].

Конфокальная микроскопия роговицы (КМР) представляет собой офтальмологический метод визуализации, который может точно определить повреждение волокон нерва роговицы у пациентов с СД. Было показано, что эти нервные волокна сходны по структуре с автономными волокнами ССС, следовательно, поражение нервов, выявленное при КМР, может косвенно указывать на наличие КАН у пациента [36]. Tavakoli и др. обнаружили, что КМР может использоваться для диагностики субклинической и явной КАН. При этом у пациентов обнаруживались сокращения плотности нервных волокон и длины нервных волокон у пациентов с диабетической нейропатией по сравнению с контрольной группой здоровых людей [37]. На данный момент это перспективная область исследования и в будущем может представить собой новый неинвазивный метод скрининга и диагностики КАН.

Патогенез

Патогенез КАН является сложным, многофакторным и, несмотря на многочисленные исследования, все еще требует тщательного изучения. Хроническая гипергликемия является основополагающим фактором в патогенезе диабетических сосудистых осложнений и, следовательно, способствует развитию и прогрессированию КАН [38]. Исследование DCCT показало снижение частоты КАН на 50% в группе интенсивного лечения за период 6,5 года наблюдения [39]. Положительное влияние интенсивного гликемического контроля при DCCT сохранялось около 14 лет после окончания исследования, несмотря на то, что HBA1c стал выше после окончания исследования [29].

Наряду с гликемическим контролем в патогенезе сосудистых осложнений СД имеет значение вариабельность гликемии (ВГ). В исследовании с участием 20 пациентов с СД1 проводился непрерывный мониторинг глюкозы и определялись наличие и степень тяжести КАН [40]. Для оценки ВГ использовалось стандартное отклонение (SD - standard deviation:), которое отражает степень дисперсии показаний гликемии. Кроме этого параметра опрделялась средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE - mean amplitude of glycemic excursions). Для расчета MAGE не учитываются колебания амплитудой менее 1 SD. Преимуществом данных методов оценки ВГ является простота вычислений, но данные методы указывают частоту колебаний гликемии и диапазон значений, в котором эти колебания происходят (гипо-, гипер- или нормогликемии). Также при оценке ВГ разработан индекс длительности повышения гликемии (CONGA - continuous overlapping net glycemic action) [40]. Помимо вышеуказанных параметров также рассчитываются индексы лабильности гликемии (LI), риска гипо- и гипергликемии (LBGI и HBGI соответственно), а также среднечасовая скорость изменения гликемии (MAG) [40]. Исследование показало, что более высокая ВГ коррелировала с более тяжелой КАН ($p<0,05$). Но данное исследование не позволяет отличить, влияет ли ВГ на развитие нейропатии или гликемическая нестабильность является следствием нейропатии, что требует необходимости дальнейшего изучения [40].

Хроническая гипергликемия запускает каскад биохимических процессов, ведущих к поражению нервных структур, гипоксии и демиелинизации нервных волокон и дегенерации нервных клеток [41]. Существует целый ряд

патофизиологических звеньев, приводящих к нарушению автономной регуляции сердца:

1. В результате хронической гипергликемии активируется полиоловый путь утилизации глюкозы с накоплением в нервной ткани сорбитола и фруктозы, что ведет к набуханию и отеку нервных клеток [41]. Помимо этого, в состоянии хронической гипергликемии наблюдается снижение миоинозитола, который является эндогенным регулятором микросомальной К-Na-АТФазы. Активность К-Na-АТФазы снижается, что приводит к ретенции натрия внутри клеток и задержке жидкости, отеку миелиновой оболочки и, в конечном итоге, дегенерации периферических нервов [4].

2. Дисфункция митохондрий и нарушение в системе прооксидантов/антиоксидантов ведет к оксидативному стрессу, увеличению продукции свободных радикалов и уменьшению продукции оксида азота, что, в свою очередь ведет к вазоконстрикции и эндотелиальному повреждению сосудов, питающих нервные волокна СУ. Кроме того, оксид азота в большом количестве может трансформироваться в пероксинитрит, который также повреждает эндотелий сосудов и нейроны. Данный процесс называется «nitrosative stress» [42].

3. Повышенный уровень глюкозы стимулирует образование диацилглицерола (ДАГ), который, в свою очередь, активирует протеинкиназу С. Активация протеинкиназы С индуцирует вазоконстрикцию, приводящую к уменьшению нейронного кровотока. Также при участии протеинкиназы С активируются митоген-активированные протеинкиназы, которые фосфорилируют транскрипционные факторы и изменяют баланс экспрессии гена альтерации. В исследовании, проведенном на крысах с искусственно индуцировнным СД, было замечено, что ингибирование протеинкиназы С снижает окислительный стресс и нормализует кровоток и дефицит проводимости нерва у подопытных крыс [43].

4. Неферментативное гликозилирование молекулярных структур представляет собой сложную цепь реакций, приводящих к образованию соединений, которые в совокупности называют конечными продуктами гликозилирования - (КПГ) [44]. КПГ нарушают функцию нейронов при КАН, воздействуя на клеточные поверхностные специфические рецепторы, именуемые РКПГ. КПГ активируют никотинамид-аденин-динуклеотидфосфат-оксидазу, митоген-активированную протеинкиназу (МАПК), стимулируют деление клеток и активируют различные транскрипционные факторы, такие как ядерный фактор-каппа В (NF-κB). Все эти факторы индуцируют местные воспалительные каскады, способствуют уменьшению кровотока, в результате чего развиваются гипоксия нервного волокна и нарушение функции нейронов [44].

5. Одним из возможных факторов, способствующих развитию КАН, является повреждение нервных структур аутоантителами у пациентов с СД1 [45]. Было доказано наличие аутоантител к ганглиям симпатической нервной системы, никотиновым рецепторам, к фосфолипидам, которые являются составной частью нервных клеток, что сопровождалось тяжелыми вегетативными проявлениями, например, ортостатической гипотензией, синкопальными состояниями, запорами, гастропарезом, задержкой мочи, сухостью во рту, когнитивными нарушениями [45]. Но большинство исследований, показывающих положительную связь, изучали КАН у пациентов с СД1 [45]. Поэтому роль аутоиммунного процесса при КАН остается спорной.

6. В патогенезе микро- и макрососудистых осложнений определенную роль играет воспаление. При КАН также было замечено повышенное содержание воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α [46].

7. Исследование, в котором участвовали 20 пациентов, страдающие СД более 5 лет, показало, что обструктивное апноэ во время сна, довольно часто встречающееся у пациентов с СД, может ассоциироваться с КАН [47]. В исследовании, проводимом в Мичигане с участием 234 пациентов с СД, было замечено, что у пациентов, которые получили лечение по поводу ночного апноэ (постоянное положительное давление в дыхательных путях) в последующем были улучшены показатели автономной НС.

8. Было замечено, что наличие генов, таких как TCF7L2, APOE и ACE, сочеталось с развитием и прогрессированием КАН. Ciccaicci и др. показали взаимосвязь между нуклеотидами miRI146a и miR27a и проявлением КАН [48]. Однако исследование, проведенное Osztovits и др., показало, что генетические факторы не оказывают существенного влияния на автономную регуляцию ССС. Авторы заявили, что бóльшую роль играют факторы окружающей среды [49].

Следует отметить, что патогенез диабетической нейропатии при СД1 и СД2 имеет существенные различия. В эксперименте на животных были выявлены особенности двух разных моделей СД. Нарушение проведения нервного импульса оказалось более тяжелым в модели СД1, на основании чего было выдвинуто предположение, что лучшее сохранение нервных структур в модели СД2 обусловлено частичным защитным действием эндогенного инсулина и нейропротективного С-пептида [19].

Помимо этого были изучены другие факторы риска развития КАН. Такой фактор, как продолжительность диабета, является основным фактором риска развития КАН у пациентов с СД [10, 14, 20].

Согласно данным популяционного исследования, проведенного Low P.A. и др., распространенность КАН выше у больных СД2 по сравнению с больными СД1 [14]. Вероятнее всего, это связано с тем, что СД2 является коморбидным заболеванием и сочетается с ССЗ, также являющимися факторами риска для КАН [14].

В исследовании EURODIAB на протяжении 7 лет изучалось влияние АД, HBA1c, возраста и индекса массы тела пациентов на вероятность развития КАН при СД1. Данное исследование показало, что САД (ОШ 1.1/10 мм рт.ст., 95% ДИ 1–1.3), HBA1c (ОШ 1.2/1%, 95% ДИ 1.1–1.4) и возраст (ОШ 1.3/10 лет, 95% ДИ 1.1–1.7) были связаны с высоким риском развития КАН [49]. Поперечное исследование 2230 участников с СД2 выявило, что у пациентов с КАН наблюдалась более высокая распространенность АГ, чем у пациентов без КАН (57% против 49%, $p<0,001$) [28]. В исследовании, изучающем факторы риска развития нейропатии у пациентов с разной степенью нарушения углеводного обмена, было высказано предположение о том,

что ожирение коррелировало с КАН наряду с возрастом, постпрандиальной гликемией и высоким ДАД [49].

Микрососудистые осложнения СД имеют общие механизмы, тем самым они могут прогнозировать риск развития КАН. Исследование EURODIAB показало, что наличие ретинопатии и альбуминурии сочеталось с КАН [19]. Большое исследование, включавшее 1021 пациента с СД1, установило, что наличие диабетической ретинопатии (ОШ 1,513, 95% ДИ 1,028–2,226; p<0,036) и высокие показатели альбуминурии (ОШ 1,515, 95% ДИ 1,031–2,228; p<0,035) являются предикторами развития КАН [25].

Влияние пола на появление КАН остается спорным. Исследование ACCORD, в которое вошли более 8000 пациентов с СД2, показало более высокую распространенность у женщин по сравнению с мужчинами [50]. Однако есть данные, свидетельствующие об отсутствии гендерных различий в распространенности КАН [19, 28].

Лечение КАН

Раннее определение КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, т.к. выше было высказано, что денервация СУ может быть обратимой в случае, если она диагностирована вскоре после ее возникновения [50].

Цели лечения КАН – это контроль и замедление прогрессирования КАН, в основе чего лежат интенсивный гликемический контроль и предупреждение ВГ. В настоящее время применяются фармакологические и нефармакологические подходы, включающие изменение образа жизни, антидиабетические препараты, патогенетическую терапию и лечение основных факторов риска, таких как дислипидемия и АГ [50].

Положительное влияние на предупреждение КАН оказывает изменение образа жизни. Было продемонстрировано, что увеличение физической активности улучшает показатели ЧСС в покое и ВСР [51]. Программа профилактики осложнений диабета показала, что изменение образа жизни превосходит по эффекту метформин и плацебо в отношении улучшения автономной дисфункции (оценка ВСР и QT) [51]. Voulgari и др. был сделан вывод о том, что умеренные аэробные упражнения улучшают ВСР и парасимпатическое доминирование у пациентов с СД1 или СД2 [52].

Основополагающее значение в терапии КАН имеет интенсивный гликемический контроль. Исследование DCCT показало, что интенсивный гликемический контроль уменьшает заболеваемость КАН на 50% при СД1 в течение 6,5 года наблюдения по сравнению с традиционной терапией (7% против 14%, p<0.004) [29, 39]. Эти положительные эффекты интенсивного гликемического контроля сохранялись в течение длительного времени, поэтому раннее начало интенсивной терапии у пациентов с СД1 может препятствовать прогрессированию КАН [39].

Исследование STENO-2 продемонстрировало, что интенсивное многофакторное лечение (включая изменение образа жизни, интенсивное лечение, направленное на нормализацию гликемии и факторы риска ССЗ) снизило прогрессирование автономной нейропатии (на основе оценки ВСР и ортостатической пробы) при СД2 (ОШ 0.32, 95% ДИ 0.12–0.78) [53].

Учитывая важность ВГ в развитии КАН, очевидна необходимость сравнения влияния различных групп антидиабетических препаратов на данный параметр. Доказано, что применение препаратов с инкретиновым эффектом по сравнению с препаратами традиционных групп (бигуаниды, препараты сульфанилмочевины) обеспечивает не только сахароснижающее действие, но и способствует уменьшению ВГ и снижению риска гипогликемий [54]. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, перспективным в отношении снижения ВГ является применение инсулинов сверхдлительного действия. Показана значительно более низкая вариабельность гликемии при применении инсулина деглюдек по сравнению с инсулинами гларгин 100 ЕД/мл и 300 ЕД/мл [54].

Наряду с изменением образа жизни и интенсивным гликемическим контролем проводится изучение патогенетической фармакотерапии. Как описывалось ранее, в патогенезе КАН гипергликемия ведет к чрезмерному перекисному окислению липидов (ПОЛ), способствующему эндотелиальной и нейрональной дисфункции [50]. Несколько антиоксидантов были предложены для лечения КАН. Некоторые исследования с применением альфа-липоевой кислоты и витамина Е указывали, что данные препараты могут оказать благоприятное воздействие на КАН [10, 50]. Тем не менее, более позднее рандомизированное клиническое исследование (РКИ), в котором применялась трехкомпонентная антиоксидантная терапия (аллопуринол, альфа-липоевая кислота и никотиновая кислота) в течение 2 лет, показало, что вышеуказанная терапия не смогла предотвратить прогрессирование КАН и не повлияла на перфузию миокарда, что было определено с помощью сцинтиграфии [55]. Эффекты альфа-липоевой кислоты в исследовании DEKAN были довольно скромными и наблюдались только через 4 месяца лечения [55]. РКИ с участием пациентов с СД1 показало, что терапия С-пептидом может улучшить КАН в течение 6-месячного периода лечения [56]. Показано, что ингибиторы альдозоредуктазы, которые блокируют полиоловый путь, улучшают вегетативную функцию при субклинической КАН, но неэффективны в отношении развернутой КАН [57]. Также было установлено, что ингибиторы альдозоредуктазы стабилизируют или частично улучшают функцию левого желудочка у пациентов с КАН [57].

Было также показано, что антигипертензивные препараты, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора (АПФ), в частности квинаприл, улучшают парасимпатический/симпатический дисбаланс [57]. Ингибиторы АПФ в комбинации с альфа-липоевой кислотой улучшают ВСР [58]. Кардиоселективные бета-блокаторы могут оказывать положительное влияние на вегетативную дисфункцию [58]. Было обнаружено, что метопролол при совместном приеме с ингибиторами АПФ улучшает вегетативную функцию у пациентов с СД1 [67]. В исследовании Beta-Blocker Heart Attack пропранолол был дан пациентам с СД после инфаркта миокарда, и было доказано, что он улучшает парасимпатический тонус и уменьшает симпатическое преобладание [59].

Управление ортостатической гипотензией при КАН очень сложное и довольно трудно поддается терапии [60]. Нефармакологические вмешательства включают увеличе-

ние потребления воды, предотвращение резких изменений положения тела, предупреждение факторов, увеличивающих внутрибрюшное и внутригрудное давление, использование эластических чулок и употребление пищи в более меньших объемах, но более часто [60]. Кроме того, препараты, провоцирующие ортостатическую гипотензию, по возможности должны быть отменены [9, 60]. К таким препаратам относятся трициклические антидепрессанты, диуретики, антагонисты альфа-адренорецепторов [9, 60]. Если вышеуказанные нефармакологические методы не увенчались успехом, то следует подключать фармакотерапевтические методы, учитывая фактор - польза/риск. Мидодрин является периферическим селективным альфа-адренергическим агонистом, который вызывает периферическую вазоконстрикцию артериол и вен и является единственным лекарственным средством, одобренным Food and Drug Administration (FDA), поэтому является общеприменимым [9]. Существуют и другие препараты, используемые для лечения ортостатической гипотензии. К ним относятся флудрокортизон, являющийся минералокортикоидом, октреотид, который ингибирует выделение вазоактивных пептидов в желудочно-кишечном тракте, что приводит к повышению тонуса сосудов внутренних органов, увеличению АД, повышению эритропоэтина, увеличению объема и вязкости крови, и пиридостигмин, который является ингибитором холинэстеразы [60].

Таким образом, можно сделать вывод, что КАН очень распространена, при этом зачастую остается недиагностированной у пациентов с СД. Интенсивное многофакторное вмешательство, направленное на изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и уменьшение ВГ, снижение факторов риска ССЗ предотвращают и замедляют прогрессирование КАН. Выявление у пациентов КАН важно, поскольку КАН ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, ХБП, периоперационной смертностью и осложнениями нижних конечностей. Данным пациентам должны быть применены соответствующие профилактические меры для предотвращения или замедления прогрессирования этих осложнений.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017

2 Vinik A.I., Pittenger G.L., McNitt P., Stansberry K.B. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. In: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. eds. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text 3rd ed. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – P. 911-934

3 Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L., Klein R. Diabetic retinopathy // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27(10). – P. 2540-2553

4 UK Prospective Diabetes Study 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. – Vol. 352. – P. 837-853

5 Keenan H.A., Costacou T., Sun J.K., Doria A., Cavellerano J., Coney J., Orchard T.J., Aiello L.P., King G.L. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30(8). – P. 1995-1997

6 Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1895-1901

7 Миронова Т.В., Миронов В.А. Ритмография для анализа волновой вариабельности синусового ритма, 2006.

8 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD, 2013

9 Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus // World J Diabetes. – 2014. – Vol. 5(1). – P. 17-39

10 Spallone V., Ziegler D., Freeman R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // Diabetes Metab Res Rev. – 2011. – Vol. 27(7). – P. 639-653

11 Johnson B.F., Nesto R.W., Pfeifer M.A. et al. Cardiac

REFERENCES

1 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017

2 Vinik AI, Pittenger GL, McNitt P, Stansberry KB. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. In: LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M. eds. Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. P. 911-34

3 Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2004;27(10):2540-53

4 UK Prospective Diabetes Study 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;352:837-53

5 Keenan HA, Costacou T, Sun JK, Doria A, Cavellerano J, Coney J, Orchard TJ, Aiello LP, King GL. Clinical factors associated with resistance to microvascular complications in diabetic patients of extreme disease duration: the 50-year medalist study. *Diabetes Care.* 2007;30(8):1995-7

6 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;26:1895-901

7 Mironova TV, Mironov VA. *Ritmografiya dlya analiza volnovoy variabel'nosti sinusovogo ritma* [Rhythmography for analysis of sinus rhythm variability]. 2006.

8 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD; 2013

9 Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39

10 Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-53

11 Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, et al. Cardiac

abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27(2). – P. 448-454

12 Vinik A.I., Freeman R., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy // Semin Neurol. – 2003. – Vol. 23(4). – P. 365-372

13 Hillis G., Woodward M., Rodgers A. et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55(5). – P. 1283-1290

14 Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M. et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27(12). – P. 2942–2947

15 Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes // J Cardiovasc Transl Res. – 2012. – Vol. 5(4). – P. 463-478

16 Kuehl M., Stevens M.J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus // Nat Rev Endocrinol. – 2012. – Vol. 8(7). – P. 405-416

17 Montano N., Ruscone T.G., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // Circulation. – 1994. – Vol. 90(4). – P. 1826-1831

18 Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(7). – P. 1578-1584

19 Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study // Diabet Med. – 2002. – Vol. 19(11). – P. 900-909

20 Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(2). – P. 434-441

21 Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S., Malik R.A. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment // Clin Sci. – 2004. – Vol. 107(6). – P. 539-557

22 Oakley I., Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature // AANA J. – 2011. – Vol. 79(6). – P. 473-479

23 Burgos L.G., Ebert T.J., Asiddao C. et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy // Anesthesiology. – 1989. – Vol. 70(4). – P. 591-597

24 Latson T.W., Ashmore T.H., Reinhart D.J., Klein K.W., Giesecke A.H. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 80(2). – P. 326-337

25 Ko S.H., Park S.A., Cho J.H. et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31(9). – P. 1832-1836

26 Maser R.E., Mitchell B.D., Vinik A.I., Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26(6). – Vol. 1895-1901.

27 Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Witte D.R. et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31(7). – P. 1360-1366

28 Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 114-126

29 [No authors listed]. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41(4). – P. 416-423

30 [No authors listed]. Epidemiology of Diabetes Interventions

abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care.* 2004;27(2):448-54

12 Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 2003;23(4):365-72

13 Hillis G, Woodward M, Rodgers A, et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2012;55(5):1283-90

14 Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942–7

15 Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res.* 2012;5(4):463-78

16 Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(7):405-16

17 Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90(4):1826-31

18 Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. 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

19 Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med.* 2002;19(11):900-9

20 Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care.* 2010;33(2):434-41

21 Hayat SA, Patel B, Khattar RS, Malik RA. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment. *Clin Sci.* 2004;107(6):539-57

22 Oakley I, Emond L. Diabetic cardiac autonomic neuropathy and anesthetic management: review of the literature. *AANA J.* 2011;79(6):473-9

23 Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C. et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology.* 1989;70(4):591-7

24 Latson TW, Ashmore TH, Reinhart DJ, Klein KW, Giesecke AH. Autonomic reflex dysfunction in patients presenting for elective surgery is associated with hypotension after anesthesia induction. *Anesthesiology.* 1994;80(2):326-37

25 Ko SH, Park SA, Cho JH, et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31(9):1832-6

26 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

27 Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care.* 2008;31(7);1360-6

28 Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation.* 2007;115:114-26

29 [No authors listed]. 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

30 [No authors listed]. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes Care.* 1999;22(1):99-111

31 Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications. *Ann Intern Med.* 1980;92:308-11

and Complications (EDIC): design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22(1). – P. 99-111

31 Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F. Assessment of cardiovascular effects in diabetic autonomic neuropathy and prognostic implications // Ann Intern Med. – 1980. – Vol. 92. – P. 308-311

32 Razanskaite-Virbickiene D., Danyte E., Mockeviciene G., Dobrovolskiene R., Verkauskiene R., Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study // BMC Cardiovasc Disord. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 34

33 Pafili K., Trypsianis G., Papzoglou D., Maltezos E., Papanas N. Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using Ewing's battery // Rev Diabet Stud. – 2015. – Vol. 12. – P. 213-219

34 Ninkovic V.M., Ninkovic S.M., Miloradovic V. et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes // Acta Diabetol. – 2016. – Vol. 53(5). – P. 737-744

35 La Rovere M., Maestri R., Pinna G. Baroreflex sensitivity assessment: latest advances and strategies // Eur Cardiol. – 2011. – Vol. 7. – P. 89-92

36 Messmer E.M., Schmid-Tannwald C., Zapp D., Kampik A. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. – 2010. – Vol. 248(9). – P. 1307-1312

37 Tavakoli M., Begum P., McLaughlin J., Malik R. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy // Muscle Nerve. – 2015. – Vol. 52(3). – P. 363-370

38 Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // Circ Res. – 2010. – Vol. 107(9). – P. 1058-1070

39 Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H. et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC) // Circulation. – 2009. – Vol. 119(22). – P. 2886-2893

40 Nyiraty S., Pesei F., Orosz A., Coluzzi S., Vági O., Lengyel C., Ábrahám G., Frontoni S., Kempler P., Várkonyi T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? // Front. Endocrinol. – 2018. – Vol. 9. – P. 174

41 Cameron N.E., Cotter M.A. Effects of protein kinase Cbeta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism // Diabetes Metab Res. – 2002. – P. 315-323

42 Robert D. Hoeldtke. Nitrosative stress in early Type 1 diabetes // Clinical Autonomic Research. – 2003. – Vol. 13. – P. 406-421. DOI 10.1007/s10286-003-0139-x

43 Ishii H., Koya D., King G.L. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus // J Mol Med. – 2000. – P. 21-31

44 Hatfield J. Advanced glycation end-products (AGEs) in hyperglycemic patients // J Young Invest. – 2005. – Vol. 13

45 Skärstrand H., Dahlin L.B., Lernmark A., Vaziri-Sani F. Neuropeptide Y -autoantibodies in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes and neuropathy // J Diabetes Complications. – 2013. – Vol. 27(6). – P. 609-617

46 Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // J Diabetes Investig. – 2013. – Vol. 4(1). – P. 4-18

47 Janovsky C.C., Rolim L.C., De Sá J.R. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients // Front Endocrinol. – 2014. – Vol. 5. – P. 119

32 Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):34

33 Pafili K, Trypsianis G, Papzoglou D, Maltezos E, Papanas N. Simplified diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes using Ewing's battery. *Rev Diabet Stud.* 2015;12:213-9

34 Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2016;53(5):737-44

35 La Rovere M, Maestri R, Pinna G. Baroreflex sensitivity assessment: latest advances and strategies. *Eur Cardiol.* 2011;7:89-92

36 Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010;248(9):1307-12

37 Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, Malik R. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Muscle Nerve.* 2015;52(3):363-70

38 Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-70

39 Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-93

40 Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, Coluzzi S, Vági O, Lengyel C, Ábrahám G, Frontoni S, Kempler P, Várkonyi T. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Glucose Variability in Patients With Type 1 Diabetes: Is There an Association? *Front. Endocrinol.* 2018;9:174

41 Cameron NE, Cotter MA. Effects of protein kinase Cbeta inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism. *Diabetes Metab Res.* 2002;315-23

42 Robert D. Hoeldtke. Nitrosative stress in early Type 1 diabetes. *Clinical Autonomic Research.* 2003;13:406-21. DOI 10.1007/s10286-003-0139-x

43 Ishii H, Koya D, King GL. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med.* 2000:21-31

44 Hatfield J. Advanced glycation end-products (AGEs) in hyperglycemic patients. *J Young Invest.* 2005;13

45 Skärstrand H, Dahlin LB, Lernmark A, Vaziri-Sani F. Neuropeptide Y -autoantibodies in patients with long-term type 1 and type 2 diabetes and neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2013;27(6):609-17

46 Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013;4(1):4-18

47 Janovsky CC, Rolim LC, De Sá JR, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to sleep apnea in young and lean type 1 diabetes mellitus patients. *Front Endocrinol.* 2014;5:119

48 Ciccacci C, Morganti R, Di Fusco D, et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51(4):663-71

49 Dimova R, Tankova T, Guergueltcheva V, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications.* 2017;31(3):537-43

50 Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. 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

51 Soares-Miranda L, Sandercock G, Vale S, et al. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(4):363-9

52 Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, et al. The

48 Ciccacci C., Morganti R., Di Fusco D. et al. Common polymorphisms in MIR146a, MIR128a and MIR27a genes contribute to neuropathy susceptibility in type 2 diabetes // Acta Diabetol. – 2014. – Vol. 51(4). – P. 663-671

49 Dimova R., Tankova T., Guergueltcheva V. et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance // J Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31(3). – P. 537-543

50 Pop-Busui R., Evans G.W., Gerstein H.C. et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33(7). – P. 1578-1584

51 Soares-Miranda L., Sandercock G., Vale S. et al. Metabolic syndrome, physical activity and cardiac autonomic function // Diabetes Metab Res Rev. – 2012. – Vol. 28(4). – P. 363-369

52 Carnethon M.R., Prineas R.J., Temprosa M. et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 914-919

53 Gæde P., Vedel P., Parving H.H., Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study // Lancet. – 1999. – Vol. 353(9153). – P. 617-622

54 Kurtzhals P., Heise T., Strauss H.M., Bøttcher S.G., Granhall C., Haahr H. et al. Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec // Diabetologia. – 2011

55 Pop-Busui R., Stevens M.J., Raffel D.M. et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial // Diabetologia. – 2013. –Vol. 56(8). – P. 1835-1844

56 Johansson B.L., Borg K., Fernqvist-Forbes E., Kernell A., Odergren T., Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus // Diabet Med. – 2000. – Vol. 17(3). – P. 181-189

57 Johnson B.F., Nesto R.W., Pfeifer M.A. et al. Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27(2). – P. 448-454

58 Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28(4). – P. 956-962

59 Ebbehøj E., Poulsen P.L., Hansen K.W., Knudsen S.T., Mølgaard H., Mogensen C.E. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in type I diabetic patients with abnormal albuminuria // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 965-975

60 Deluca A.J., Kaplan S., Aronow W.S. et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus // Am J Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 1045-1046

association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2006;29:914-9

53 Gæde P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999;353(9153):617-622

54 Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Bøttcher SG, Granhall C, Haahr H, et al. Multi-hexamer formation is the underlying basis for the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetologia.* 2011

55 Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM, et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2013;56(8):1835-44

56 Johansson BL, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Kernell A, Odergren T, Wahren J. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000;17(3):181-9

57 Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, et al. Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care.* 2004;27(2):448-54

58 Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956-62

59 Ebbehøj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudsen ST, Mølgaard H, Mogensen CE. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia.* 2002;45:965-75

60 Deluca AJ, Kaplan S, Aronow WS, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2006;98:1045-6