

УДК 616.379 – 008.64:616.1–052

**Н.О. Перцева,
К.І. Мошенець**

ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра ендокринології
(зав. – д. мед. н., доц. Н.О. Перцева)
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of therapy and endocrinology
Dzerginsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
e-mail: key-note@mail.ru

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу, варіабельність серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотензія, діастолічна дисфункція
Key words: type 1 diabetes, cardiac arrhythmias, hypertension, orthostatic hypotension, diastolic dysfunction

Реферат. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Перцева Н.О., Мошенец Е.И. Поражение сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете является ведущей причиной смертности в данной когорте больных, особенно это становится актуальным, поскольку современные подходы к лечению сахарного диабета 1 типа и существующие инсулины позволяют пациентам доживать до преклонного возраста и иметь значительный стаж диабета 1 типа. Разработка новых подходов раннего выявления нарушений сердечно-сосудистой деятельности на доклиническом этапе позволит предотвратить или отсрочить такие опасные последствия, как фатальные желудочковые аритмии, безболевого инфаркт миокарда, кардиореспираторный арест, внезапную смерть, и улучшить качество жизни. В данной обзорной статье представлены обобщенные данные о механизмах формирования, провоцирующих факторах и проявлениях сердечно-сосудистых нарушений при сахарном диабете 1 типа и возможности коррекции этих сдвигов, особенно при длительном стаже сахарного диабета.

Abstract. Features of the cardiovascular system in patients with type 1 diabetes. Pertseva N.O., Moshenets K.I. Lesion of the cardiovascular system in diabetes is the leading cause of mortality in this cohort of patients, it is of particular importance because current approaches to the treatment of type 1 diabetes and existing insulins allow patients to live to the elderly age and have significant experience of type 1 diabetes. The development of new approaches to the early detection of disorders of the cardiovascular activity in preclinical stage will prevent or delay such dangerous consequences as fatal ventricular arrhythmias, silent myocardial infarction, cardiorespiratory arrest, sudden death and will improve quality of life. In this review article aggregate data on the mechanisms of formation, provoking factors and manifestations of cardiovascular disorders in type 1 diabetes as well as possibility of correcting these changes, especially in the long course of diabetes are presented.

За визначенням ВООЗ, цукровий діабет (ЦД) є групою метаболічних захворювань, що характеризується хронічною гіперглікемією. У випадку цукрового діабету 1 типу це відбувається внаслідок абсолютної недостатності інсуліну через аутоімунну деструкцію β-клітин [7].

Цукровий діабет 1 типу призводить до інвалідності в молодому та середньому віці, що зумовлено розвитком його ускладнень (переважно мікроангіопатій та нефропатій). Метаболічні зміни при цукровому діабеті 1 типу призводять до формування серцево-судинної недостатності у працездатної категорії пацієнтів, що є як медичною, так і соціальною проблемою.

Вперше специфічне ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті 1 типу було описано в 1972 р S. Ruble [6], воно виникає

незабаром після встановлення діагнозу – цукровий діабет, призводить до морфологічних змін у міокарді та іннервації серця, внаслідок чого вони стають причиною інвалідизації та смерті пацієнтів. Ці зміни мають декілька патогенетичних механізмів розвитку.

По-перше, це ураження судин серця у вигляді мікроангіопатії, що супроводжується порушенням мікроциркуляції з морфологічними та функціональними змінами міокарда. Мікроангіопатії є особливістю цукрового діабету 1 типу та мають генералізований характер. Основою в розвитку мікроангіопатії є процес значного неферментативного глікозування білків, колагену, компонентів гемоглобіну та інших структур, що призводить до утворення речовин – кінцевих продуктів глікозування. Останнім часом

вважається, що темпи розвитку мікроангіопатій в інсулінозалежних тканинах у хворих на цукровий діабет 1 типу мають генетичну схильність [5, 6, 7, 14].

На цей момент досить добре вивчені патогенетичні механізми ураження нервового волокна при цукровому діабеті: персистуюча гіперглікемія активізує поліоловий шлях утилізації глюкози, що призводить до накопичення в нервовій тканині сорбітола, фруктози й активації протеїнкінази С. У нормі перетворення глюкози в сорбітол незначне - 1% [5]. При цукровому діабеті глюкоза перетворюється в сорбітол у 7-8%, який, у свою чергу, перетворюється на фруктозу [5, 6]. Проникаючи в клітину, фруктоза забезпечує внутрішньоклітинну гіперосмолярність, набряк, набухання клітини, потім демієлінізацію нервового волокна. Крім того, неензиматичне глікозування білків полягає в тому, що глікозування різних молекулярних структур нейронів сприяє аксональній атрофії, порушенню аксонального транспорту та демієлінізації нейронів. Існують дослідження щодо аутоімунних механізмів ураження нервових волокон при цукровому діабеті 1 типу, оскільки в цих хворих підвищений вміст антитіл класу G до основного білка мієліну, при чому їх титр корелює зі стадією нейропатії [1, 5, 6, 11, 18].

Ендотелій як великих, так і дрібних судин є інсулінонезалежним, тому в умовах гіперглікемії глюкоза безперешкодно проникає всередину клітини, викликає патологічні біохімічні реакції та стає причиною його дисфункції, що, в свою чергу, сприяє ушкодженню міокарда внаслідок дії вільних радикалів [5, 6].

Активация перекисного окиснення ліпідів призводить до накопичення всередині кардіоміоцитів потенційно токсичних продуктів проміжних ланок окиснення вільних жирних кислот, які негативно впливають на клітини міокарда [1, 5, 6].

На відміну від цукрового діабету 2 типу, до факторів ризику ураження серцево-судинної системи при цукровому діабеті 1 типу зараховують велику тривалість захворювання, відсутність стійкої компенсації вуглеводного обміну, високий зріст та куріння, прояви вегетативної нейропатії [6, 11, 15].

Згідно з рекомендаціями Американської Діабетичної Асоціації, до клінічних проявів ураження серця при цукровому діабеті 1 типу зараховують тахікардію спокою, фіксований серцевий ритм (синдром денервації серця), зниження толерантності до фізичних навантажень, ортостатичну гіпотензію, безбольову ішемію міокарда [6, 22]. Виділяють такі групи ризику

розвитку діабетичної нейропатії: хворі на цукровий діабет 1 типу з декомпенсацією вуглеводного обміну через 3 роки від початку захворювання та хворі на цукровий діабет 2 типу на момент встановлення діагнозу [7].

Тахікардія спокою є найбільш частим раннім проявом ураження серця при цукровому діабеті і пов'язана з ураженням дрібних гілок n. vagus, внаслідок чого переважає симпатичний вплив на серцеву діяльність, що супроводжується подовженням інтервалу QT. Після ураження симпатичних волокон, що іннервує міокард, виникає ригідний, або фіксований ритм серця. Він не змінюється під час фізичного навантаження, зміни положення тіла та сну. Подовження інтервалу QT призводить до підвищення частоти виникнення аритмій. Особливо небезпечними при цьому є шлуночкові аритмії, що можуть привести до раптової смерті [8, 10, 20, 25, 26, 31].

Так званий «dead-in-bed» синдром, або синдром «раптової смерті у ліжку» належить до раптової смерті в молодих пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу без серйозних хронічних діабетичних ускладнень. Результати аутопсії, як правило, не виявляють серйозних анатомічних дефектів, що могли б вказати на причину смерті.

Виявляється, що «dead-in-bed» синдром зустрічається в 6% усіх випадків смерті у хворих на цукровий діабет 1 типу і віці до 40 років, тобто 2-6 випадків на 100000 людино-років. Причини досі невідомі, але є теорія, що це смерть від нічної гіпоглікемії [21].

Це явище вперше обговорювалося в 1991 році, коли Професійний Консультативний Комітет Британської Діабетологічної Асоціації опублікував доповідь щодо 50 незрозумілих смертей хворих на цукровий діабет 1 типу у віці до 50 років у Великобританії в 1989 році. Приблизно в той же час з'явилися повідомлення про роль нейропатії і порушення серцевого ритму в розвитку раптової смерті, оскільки початкове ураження автономної нейропатії переважно супроводжується гіперсимпатикотонією [34]. У таких осіб зростає ризик шлуночкових аритмій, що пов'язаний зі збільшенням електрокардіографічного інтервалу QT і QT дисперсії, який зростає у випадку нічної гіпоглікемії. Це може призвести до раптової смерті уві сні. На цей час основною причиною «dead-in-bed» синдрому вважається гіпоглікемія у хворих, які мали початкові ознаки ураження вегетативного забезпечення серцевої системи, що сприяє виникненню фатальних шлуночкових аритмій, що призвели до смерті [32, 33]. Регулярні вимірювання глікемії о 3 годині ночі або використання

системи добового моніторингу глікемії та відповідна корекція схеми інсулінотерапії можуть знизити ризик «dead-in-bed» синдрому.

На тлі симпатичної денервації стінок судин виникає ортостатична гіпотензія, яка розвивається пізніше за тахікардію спокою та є наступним етапом прогресування ураження нервового забезпечення при цукровому діабеті. При зміні положення тіла з вертикального на горизонтальне внаслідок зниження парасимпатичного впливу не виникає компенсаторне скорочення гладкої мускулатури периферичних судин, що у фізіологічних умовах спрямоване на підтримку артеріального тиску. Окрім того, гіпотензія посилюється внаслідок відсутності приросту частоти серцевих скорочень (ЧСС) [6, 12, 19].

Артеріальна гіпертензія, яка не є наслідком ураження нирок, демонструє відсутність або недостатнє зниження артеріального тиску (АТ) вночі, що, як правило, поєднується з тахікардією, також пов'язано з ураженням парасимпатичних волокон та формуванням гіперсимпатикотонії. Крім того, у хворих на цукровий діабет 1 типу спостерігається артеріальна гіпертензія в горизонтальному положенні. Це явище зумовлено постденерваційною гіперчутливістю адренорецепторів гладенької мускулатури судин, що є адаптаційним механізмом [3, 12, 17, 27]. Зазначені зміни в деяких літературних джерелах отримали назву – кардіальна автономна нейропатія [29, 31].

Для діагностики особливостей ураження серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 1 типу застосовують такі методи дослідження, які є досить простими, не потребують спеціального оснащення та можуть бути використані в рутинній практиці, а саме:

- 1) вимірювання АТ спокою та ортостатична проба;
- 2) розрахунок ЧСС;
- 3) ЕКГ з розрахунком QTc та його дисперсії;
- 4) метод 5 стандартних тестів за Ewing.

Ці тести були запропоновані для діагностики діабетичної нейропатії на конференції в Сан-Антоніо (1998) і є достатньо простими. Обмеження щодо використання цих тестів існують у хворих з артеріальною гіпертензією, серцевою недостатністю та хронічними обструктивними захворюваннями легень, оскільки їх результати будуть неінформативними [6, 8, 10, 11], а саме:

- 1) зміна ЧСС при повільному глибокому диханні;
- 2) тест Вальсальви;
- 3) тест Шелонг (ортостатична проба);
- 4) тест 30:15;

5) проба з ізометричним навантаженням.

Крім того, доцільно використовувати:

Ехокардіографію – для визначення систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, оскільки дисфункція лівого шлуночка виявляється майже в 60% хворих на цукровий діабет, у тому числі і при відсутності симптомів коронарогенної кардіологічної патології, при чому ступінь дисфункції корелює з тяжкістю ураження вегетативного забезпечення міокарда. Спочатку, як правило, розвивається діастолічна дисфункція, а потім систолічна [3, 6].

Холтерівський моніторинг є доцільним для визначення варіабельності серцевого ритму. На теперешній час використовуються єдині стандарти аналізу варіабельності серцевого ритму, які були прийняті на спільному засіданні Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства електростимуляції і електрофізіології в 1996 році [3, 6, 12, 19, 23, 27, 29].

Отже, для цукрового діабету 1 типу характерне ураження судин дрібного калібру, на відміну від цукрового діабету 2 типу, де переважно страждають судини середнього та великого калібру. Проте в тих пацієнтів, котрі доживають до середнього віку, починають формуватися макроангіопатії, патогенез яких зумовлений розвитком атеросклерозу та прогресуванням інсулінорезистентності [7]. Такі хворі на цей момент мають стаж цукрового діабету 10 і більше років. При чому особливістю ішемічної хвороби серця є атипові та безбольові форми ішемії та інфаркту міокарда, що призводить до несвоєчасної медичної допомоги або її відсутності внаслідок перенесення інфаркту «на ногах» [25]. У практичній діяльності виникнення кетоацидозу невідомого походження, гострої серцевої недостатності та колапсу повинно викликати підозру щодо безбольового інфаркту міокарда [6].

Фатальним ускладненням порушення серцево-судинної діяльності при цукровому діабеті 1 типу є раптова смерть, що першочергово пов'язана з порушенням вегетативного забезпечення, яке призводить до апное уві сні, кардіореспіраторних арестів, діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Крім того, є повідомлення, що гіпоглікемія сама по собі є фактором, який призводить до подовження інтервалу QT [24]. Особливо небезпечними є нерозпізнані гіпоглікемії, які являють собою атипову форму діабетичної автономної нейропатії [18, 23, 36].

Для корекції серцево-судинних порушень при цукровому діабеті 1 типу на першому місці стоїть компенсація цукрового діабету, а саме – досягнення рекомендованого глікозильованого

гемоглобіну. За рекомендаціями Американської Діабетичної Асоціації, цільовий глікозильований гемоглобін для дорослих хворих (виключаючи вагітних жінок) становить 7,0%, оскільки такий рівень знижує розвиток мікросудинних ускладнень і в довготривалому аспекті – макросудинних ускладнень. Більш жорсткого контролю – 6,5% потребують пацієнти із цукровим діабетом 1 типу старшої вікової групи, де включаються clock-гени інсулінорезистентності [28]. Для пацієнтів з тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі з очікуваною тривалістю життя до 5 років із судинними ускладненнями та супутніми захворюваннями цільовий глікозильований гемоглобін становить 8,0% [7]. Для дітей, підлітків та дорослих з високим ризиком гіпоглікемій – 7,5% [7, 28].

В якості патогенетичної терапії у хворих на цукровий діабет з проявами ураження вегетативного забезпечення використовують антиоксидантні препарати (α -ліпоєва кислота, актовегін) та нейротрофічні вітаміни. Ці препарати нормалізують метаболічні процеси, поліпшують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію. Призначення цих препаратів хворим на цукровий діабет 1 типу є традиційним у нашій країні, проте вони мають різну доказову базу.

Тіоктова (α -ліпоєва) кислота має антиоксидантні ефекти, механізм яких пов'язаний із властивістю активувати мітохондріальні ферменти та окиснення глюкози, а також здатністю гальмувати глюконеогенез [2]. Крім того, вона посилює регенерацію нервових волокон за рахунок стимуляції фактора росту нервів [9].

Ефективність α -ліпоєвої кислоти в лікуванні діабетичної нейропатії була доведена багатьма рандомізованими дослідженнями (ALADIN I, ALADIN II, SYDNEY I, SYDNEY II, OPRIL та ін.) [2, 4, 9]. Зокрема в дослідженні DECAN вивчався вплив α -ліпоєвої кислоти на діабетичну автономну кардіопатію та було продемонстровано покращення показників варіабельності серцевого ритму через 4 місяці прийому в дозі 800 мг на день порівняно з плацебо [4, 9]. Отримані результати дозволяють назвати α -ліпоєву кислоту препаратом з доведеною ефективністю та рівнем доказовості 1b [2, 4].

Описані інсуліноподібний, антигіпоксантичний, антиоксидантний ефекти актовегіну та його ендотелійпротекторний вплив на рівні мікроциркуляторного русла. Він представляє великий інтерес як ефективний лікарський засіб з доказовою базою високого рівня (2b) [15, 16, 36].

В якості метаболічної терапії для покращення функції нервових волокон традиційно використовують вітаміни групи B, а саме B₁, B₆, B₁₂. Проте ефективність її призначення не має доказової бази, що не дозволяє занести цю групу препаратів до міжнародних рекомендацій [14].

Для корекції тахікардії використовують селективні β -блокатори (бісопролол, небіволол) та блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ділтіазем) [13].

При ортостатичній гіпотензії першочергово рекомендують вживання достатньої кількості рідини, контрастний душ, еластичні панчохи, відмову від фізичних навантажень, скасування гіпотензивних лікарських засобів у випадку їх прийому, сон на ліжку з піднятим головним кінцем. Якщо ці методи виявились безуспішними, то застосовуються фторовані похідні глюкокортикостероїдів. У тому випадку, коли ортостатична гіпотензія виникає на тлі артеріальної гіпертензії, можливе призначення β -блокаторів із внутрішньою симпатомиметичною активністю (піндолол, алпренолол, окспренолол). Для ослаблення проявів ортостатичної гіпотензії рекомендовані агоністи α -адренорецепторів (мідодрин) [6, 35].

У виборі антиаритмічних засобів слід ураховувати, що при ураженні парасимпатичних волокон, що іннервують міокард, їх ефекти будуть змінюватись. Пошкодження симпатичних волокон зменшує ефективність β -блокаторів: нівелюються їх антиангінальні ефекти та здатність знижувати ЧСС. Необхідно також враховувати проаритмогенну властивість окремих препаратів. Наприклад, аміодарон подовжує інтервал QT, але зменшує його дисперсію, а антиаритмічні препарати IA і IC класу одночасно впливають на збільшення, тривалість та дисперсію інтервалу QT [35].

ПІДСУМОК

Таким чином, проведений огляд літератури вказує, що проблема порушень серцево-судинної діяльності на тлі цукрового діабету 1 типу є невирішеною на сьогоднішній день. Вона потребує подальшого вивчення, удосконалення методів діагностики та лікування. Виявлення додаткових причин прогресування, зменшення проявів серцево-судинних ускладнень та адекватна їх корекція дозволить відстрочити або запобігти фатальним серцево-судинним подіям та є одним з найактуальніших завдань медичної реабілітації та соціальної адаптації хворих на цукровий діабет 1 типу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые заболевания: столкновение двух глобальных неинфекционных эпидемий / А.С. Аметов, М.А. Лысенко // Рус. мед. журнал. – 2011. – Т. 19, № 13. – С. 802-804.
2. Ананьева С.А. Роль альфа-липовой кислоты в лечении диабетической полинейропатии / С.А. Ананьева // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 92-94.
3. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – 3-е изд. – Москва: МЕДпресс информ, 2007. – 328 с.
4. Ахмеджанова Л.Т. Диабетическая полинейропатия: от многообразия клинических форм к лечению / Л.Т. Ахмеджанова // Эффективная фармакотерапия. Неврология. – 2009. – Т. 23, № 3. – С. 53.
5. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Кремская. – Москва: МИА, 2008. – 752 с.
6. Валеева Ф.В. Диагностика диабетической автономной кардиальной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ф.В. Валеева, М.Р. Шайдулина // Сахарный диабет. – 2009 – № 4. – С. 56-59.
7. Дедов И.И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 7-й вып. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – Москва, 2015. – 112 с.
8. Диагностическая значимость бессимптомной депрессии сегмента ST при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа и автономной нейропатией / Д.Н. Лаптев, Т.Л. Курасва, Г.В. Рябыкина, С.Д. Поляков [и др.] // Сахарный диабет. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 54-60.
9. Зиновьева О.Е. Препараты альфа-липовой кислоты в лечении диабетической невропатии / О.Е. Зиновьева // Клинич. медицина. – 2009. – № 1 – С. 58-62.
10. Каджарян В.Г. Диабетическая нейропатия: классификация и диагностика / В.Г. Каджарян, А.О. Соловьев, П.П. Бидзиля // Запорож. мед. журнал. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 108-114.
11. Кравчун Н.А. Вегетативная диабетическая нейропатия / Н.А. Кравчун // Здоровье Украины. – 2010. – № 1. – С. 29.
12. Курникова И.А. Вариабельность артериального давления в клинико-экспертной диагностике сахарного диабета / И.А. Курникова, Т.Е. Чернышова // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 6. – С. 697-701.
13. Мухтарова Р.Р. Ранняя диагностика кардиоваскулярной формы диабетической автономной нейропатии / Р.Р. Мухтарова // Практическая медицина. – 2013. – Т. 1, № 69. – С. 75-79.
14. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде / И.В. Старостин, К.А. Талицкий, О.С. Булкина, Ю.А. Карпов // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 19-26.
15. Редькин Ю.А. Диабетическая нейропатия: диагностика, лечение, профилактика / Ю.А. Редькин // Рус. мед. журнал. – 2015. – № 8. – С. 468-471.
16. Строков И.А. Актювегин в лечении неврологических осложнений сахарного диабета / И.А. Строков, А.С. Фокина, А.В. Зилов // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 43. – С. 20-27.
17. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний // Рус. мед. журнал. – 2014. – № 13. – С. 960-965.
18. Штемберг Л.В. Определение аутоантител к основному белку миелина у больных с сахарным диабетом 1 типа / Л.В. Штемберг, С.М. Карпов, А.П. Францева // Успехи соврем. естествознания. – 2014. – № 6. – С. 131-132.
19. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications / F. Ayad, M. Bellhadj, J. Paries, J.R. Attali, P. Valensi // Diabetic Medicine. – 2010. – N 27. – P. 804-811.
20. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the «dead in bed» syndrome revisited / G. Gill, A. Woodward, I.F. Casson, P.J. Weston // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, N 1. – P. 42-45.
21. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries / D.J. Becker, S.F. Kelsey, R.E. Laporte, T.J. Orchard // Diabet Med. – 2011. – Vol. 28, N 3. – P. 293-300.
22. Goyal A. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction / A. Goyal, S.R. Mehta, R. Diaz // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 2429-2437.
23. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise / C.P. Anaruma, M. Ferreira, C.G. Spon-ton, M.A. Delbin [et al.] // Diabetes Research Clinical Practice – 2016. – Vol. 111. – P. 19-27.
24. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes – bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes / T.F. Christensen, S.L. Cichosz, L. Tarnow, J. Randlov [et al.] // J. Diabetes and its Complications. – 2014. – Vol. 24, N5. – P. 723-728.
25. Hypoglycaemia and QT interval prolongation: Detection by simultaneous Holter and continuous glucose monitoring / A.S. Lee, B.A. Brooks, L. Simmons, M.J. Kilborn [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2016. – Vol. 113. – P. 211-214.
26. Ishihara M. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus / M. Ishihara, S. Kojima, T. Sakamoto // Am. J. Cardiology. – 2009. – Vol. 104, N 6. – P. 769-774.
27. Palatini P. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease / P. Palatini, P. Julius, S. Julius // Current Hypertension Reports. – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 199-205.

28. Professional Practice Committee / Standards of Medical Care in Diabetes-2016 // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39. – P. 1-112.

29. Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1 / M. Jaiswal, E.M. Urbina, R.P. Wadwa, J.W. Talton // *Diabetes Care* – 2013. – N 36. – P. 157-162.

30. Schilling J.D. Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside / J.D. Schilling, D.L. Mann // *Heart Failure Clinics*. – 2012. – N 8. – P. 619-631.

31. Sheldon E. Diabetes and the Heart: Is There Objective Evidence of a Human Diabetic Cardiomyopathy? / E. Sheldon // *Diabetes*. – 2013. – Vol. 62, N 10. – P. 3329-3330.

32. Tanenberg R.J. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system / R.J. Ta-

nenberg, C.A Newton, A.J Drake // *Endocrine Practice*. — 2010. — Vol 16, N 2. — P. 244-248.

33. Type 1 Diabetes in Adults – Principles and practice / I.B. Hirsch, S. Gard, B.J. Goldstein, M.C. Riddle [et al.] - NY: Informa healthcare, 2008. – 288 p.

34. Williams S. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk / E. Chow, A. Bernjak, S. Williams // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63, N 5. – P. 1738-1747.

35. Ziegler D. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients / D. Ziegler, L. Movsesyan, B. Mankovsky / *Diabetes Care*. – 2009. – Vol. 32, N 8. – P.1479-1484.

36. Zoungas S. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death / S. Zoungas, A. Patel, J. Chalmers // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1410-1418.

REFERENCES

1. Ametov AS, Lysenko MA. [Type 2 diabetes and cardiovascular disease: a clash of two global epidemics]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;19(13):802-4. Russian.

2. Ananieva SA. [The role of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy]. *Lechashchiy vrach*. 2013;11:92-94. Russian.

3. Aronov DM, Lupanov VP. [Functional tests in cardiology]. 3rd.ed. Moscow: MEDpress inform. 2007;328. Russian.

4. Akhmedzhanova LT. [Diabetic neuropathy: from the variety of clinical forms to treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya. Nevrologiya*. 2009;23(3):53. Russian.

5. Balabolkin MI, Klebanov EM, Kreminskaya VM. [Differential diagnosis and treatment of endocrine diseases]. Moscow: MIA. 2008;752. Russian.

6. Valeeva FV, Shaydullina MR. [Diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes]. *Sakharnyy diabet*. 2009;4:56-59. Russian.

7. Dedov II, Shestakova MV. [Standards of specialized diabetes care (7th edition)]. *Diabetes*. 2015;18(1S):112. Russian.

8. Laptev DN, Kuraeva TL, Ryabykina GV, Polyakov SD, Korneeva IT, Namazova-Baranova LS. [Diagnostic significance of asymptomatic ST segment depression during exercise testing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and autonomic neuropathy]. *Sakharnyy diabet*. 2015;18(2):54-60. Russian.

9. Zinov'eva OE. [The preparations of alpha-lipoic acid in diabetic neuropathy treatment]. *Klinicheskaya meditsina*. 2009;1:58-62. Russian.

10. Kadzharyan VG, Solov'yuk AO, Bidzilya PP. [Diabetic neuropathy: classification and diagnosis]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010;12(4):108-14. Russian.

11. Kravchun NA. [The autonomic diabetic neuropathy]. *Zdorov'e Ukrainy*. 2010;1:29. Russian.

12. Kurnikova IA, Chernyshova TE. [A blood pressure variability in the clinical expert diagnosis of diabetes]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009;15(6):697-701. Russian.

13. Mukhtarova RR. [Early diagnosis of cardiovascular form of diabetic autonomic neuropathy]. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;1(69):75-79. Russian.

14. Starostin IV, Talitskiy KA, Bulkina OS, Karpov YuA. [Disorders of carbohydrate metabolism and collateral blood flow in the myocardium]. *Sakharnyy diabet*. 2013;58(1):19-26. Russian.

15. Red'kin YuA. [Diabetic neuropathy: diagnosis, treatment, prevention]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;8:468-471. Russian.

16. Stokov IA, Fokina AS, Zilov AV. [Aktovegin in the treatment of neurological complications of diabetes]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;43:20-27. Russian.

17. Shavlovskaya OA. [Thioctic acid: antioxidant therapy of neurological diseases] *Russian Medical Journal*. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2014;13:960-5. Russian.

18. Shtemberg LV, Karpov SM, Frantseva AP. [Determination of autoantibodies to the basic protein worldling in patients with type 1 diabetes]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014;6:131-2. Russian.

19. Ayad F, Belhadj M, Paries J, Attali JR, Valensi P. Association between cardiac autonomic neuropathy and hypertension and its potential influence on diabetic complications. *Diabetic Medicine*. 2010;27:804-11.

20. Gill G, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the «dead in bed» syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52(1):42-45.

21. Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, Laporte RE, Orchard TJ. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in Type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset Type 1 diabetes registries. *Diabet Med*. 2011;28(3):293-300.

22. Goyal A, Mehta SR, Diaz R. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2009;120:2429-37.
23. Anaruma CP, Ferreira M, Sponton CG, Delbin MA, Zanesco A. Heart rate variability and plasma biomarkers in patients with type 1 diabetes mellitus: Effect of a bout of aerobic exercise. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016;111:19-27.
24. Christensen TF, Cichosz SL, Tarnow L, Randlov J, Kristensen LE, Struijk JJ, Eldrup E, Hejlesen OK. Hypoglycaemia and QT interval prolongation in type 1 diabetes – bridging the gap between clamp studies and spontaneous episodes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2014;24(5):723-8.
25. Lee AS, Brooks BA, Simmons L, Kilborn MJ, Wong J, Twigg SM, Yue DK. Hypoglycaemia and QT interval prolongation: Detection by simultaneous Holter and continuous glucose monitoring. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;113:211-4.
26. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T. Comparison of blood glucose values on admission for acute myocardial infarction in patients with versus without diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*. 2009;104(6):769-74.
27. Palatini P, Julius P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Current Hypertension Reports*. 2009;11(3):199-205.
28. Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39:1-112.
29. Jaiswal M, Urbina EM, Wadwa RP, Talton JW. Reduced Heart Rate Variability Among Youth With Type 1. *Diabetes Diabetes Care*. 2013;36:157-62.
30. Schilling JD, Mann DL. Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside. *Heart Failure Clinics*. 2012;8:619-31.
31. Sheldon E. Diabetes and the Heart: Is There Objective Evidence of a Human Diabetic Cardiomyopathy?. *Diabetes*. 2013;62(10):3329-30.
32. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ. Confirmation of hypoglycemia in the "dead-in-bed" syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocrine Practice*. 2010;16(2):244-8.
33. Hirsch IB, Gard S, Goldstein BJ, Riddle MC. Type 1 Diabetes in Adults – Principles and practice. Jabbour S, Stephens, EA, editors. NY: Informa healthcare. 2008;288.
34. Williams S, Chow E, Bernjak A. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*. 2014;63(5):1738-47.
35. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. Movsesyan, B. Mankovsky. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1479-84.
36. Zoungas S. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *Engl J Med*. 2010;363:1410-18.

Стаття надійшла до редакції
27.05.2016

