

Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа

Лаптев Д.Н.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

Цель. Оценить вариабельность гликемии (ВГ), частоту и продолжительность гипогликемии в зависимости от состояния автономной функции у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материалы и методы. В исследование вошли 130 детей и подростков с СД1 в возрасте 6–18 лет. Всем обследованным было проведено: 1) непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) в течение 72 ч с оценкой показателей ВГ, частоты и продолжительности гипогликемии; 2) мониторирование ЭКГ в течение 24 ч с автоматической оценкой показателей вариабельности ритма сердца (ВРС) и длительности интервала QTc; 3) кардиоваскулярные тесты.

Результаты. Распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН) составила 19,2%. У пациентов с КАН отмечались более низкие показатели автономных кардиоваскулярных тестов и ВРС за сутки, а также большая длительность интервала QTc ($p < 0,05$). Медиана уровня глюкозы по данным НМГ не зависела от наличия автономной дисфункции, однако показатели ВГ были достоверно выше у пациентов с КАН, что сопровождалось большим временем, проведенным в гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, но не в гипергликемии > 10 ммоль/л ($p < 0,05$). У пациентов с КАН частота и длительность эпизодов гипогликемии была больше по сравнению с пациентами без КАН ($p < 0,05$). При проведении многофакторного регрессионного анализа установлена положительная зависимость показателей автономной функции с показателями гипогликемии и ВГ ($p < 0,05$).

Заключение. Показана связь автономной дисфункции с учащением эпизодов гипогликемии, увеличением их продолжительности, а также с повышенным уровнем ВГ. Результаты исследования указывают на возможный вклад гипогликемии и/или ВГ в кардиоваскулярную автономную дисфункцию у детей и подростков с СД1. Это может иметь клиническое значение при определении целевых показателей гликемии и терапевтической тактики у пациентов с СД1 и КАН.

Ключевые слова: сахарный диабет; автономная нейропатия; вариабельность ритма сердца; гипогликемия; вариабельность гликемии; интервал QT.

Relationship of hypoglycemia and glucose variability with autonomic dysfunction in children and adolescents with type 1 diabetes

Laptev D.N.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Aim. Glucose variability (GV) and hypoglycaemia frequency and duration, depending on cardiovascular autonomic dysfunction, in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) were evaluated.

Materials and methods. One hundred and thirty T1DM patients, aged 6–18 years, were included in this study. The study included 3 tests: 1) continuous glucose monitoring (CGM) with GV evaluation, frequency and duration of hypoglycaemia; 2) 24-h ECG monitoring with automatic calculation of QTc interval and heart rate variability (HRV) parameters and 3) cardiovascular autonomic tests.

Results. The estimated prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) was 19.2%. CAN positive (CAN+) patients had lower values from cardiovascular autonomic tests and HRV and longer QTc intervals compared with CAN negative (CAN-) patients ($p < 0.05$). The median of glucose levels was independent of CAN. GV as well as time spent in hypoglycaemia (≤ 3.9 mmol/l) were increased in CAN+ patients, but not the duration of hyperglycaemia (> 10 mmol/l) ($p < 0.05$). In CAN+ patients, the frequency and duration of hypoglycaemia were higher compared with CAN- patients ($p < 0.05$). GV and hypoglycaemia were positively associated with autonomic dysfunction in multiple regression models ($p < 0.05$).

Conclusion. In this study, the presence of CAN was associated with increased GV and higher hypoglycaemia frequency and duration. This data suggest that GV and/or hypoglycaemia may contribute to impaired cardiovascular autonomic function. This can have an impact on the determination of individual blood glucose targets in patients with T1DM and CAN.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, autonomic neuropathy, heart rate variability, hypoglycaemia, glucose variability, QT interval

DOI: 10.14341/DM2014487-92

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН), несмотря на свое значительное влияние на продолжительность и качество жизни [1], является наименее изученным, известным и редко диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). При ДАН может поражаться любой отдел или вся автономная нервная система. Среди всех форм ДАН кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН) является наиболее значимой и хорошо изученной, из-за частоты неблагоприятных исходов, в том числе сердечно-сосудистой смертности. КАН развивается в результате поражения автономных нервных волокон, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды, что клинически выражается в нарушении регуляции частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сосудистой динамики.

Большими эпидемиологическими исследованиями показана важность интенсификации гликемического контроля для профилактики осложнений СД, в том числе КАН [2]. Основным показателем гликемического контроля является уровень HbA_{1c} , однако он не отражает суточных колебаний глюкозы в крови, называемых вариабельностью гликемии (ВГ). Тем не менее, рядом исследований показано, что ВГ может являться независимым от HbA_{1c} фактором риска развития микро- и макрососудистых осложнений СД [3]. Гипогликемия может быть одним из проявлений высокой ВГ [4]. У пациентов с СД 1 типа (СД1) гипогликемия является достаточно распространенной проблемой, с которой связано множество негативных последствий. Гипогликемия может оказывать проаритмогенное действие [5]. Смертность по причине гипогликемии доходит до 10% [6].

Следует отметить, что к настоящему времени сохраняются противоречия относительно связи ВГ и сердечно-сосудистых осложнений при СД1, и эта связь подтверждена только при СД 2 типа (СД2) [7]. При этом лишь немногими исследованиями проанализирована связь гипогликемии с автономными нарушениями у взрослых пациентов с СД1 [8, 9].

Цель

Оценить ВГ, частоты и продолжительности гипогликемии в зависимости от состояния автономной функции у детей и подростков с СД1.

Материалы и методы

В исследование было включено 130 пациентов с СД1 (74 мальчика и 56 девочек) в возрасте от 6 до 18 лет. Всеми пациентами или их родителями подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст составил 14,5 [12,2; 16,2] лет, длительность СД – 4 [2; 8] года. Все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии путем продолжительной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) или в режиме множественных инъекций инсулина (МИИ). У пациентов на ППИИ длительность помповой терапии составляла не менее 6 месяцев. Все участники исследования получали инсулинотерапию генно-ин-

женерными аналогами инсулина, пациенты на ППИИ использовали помпы различных моделей (Medtronic Paradigm MMT-712, MMT-722, MMT-754, Accu-Chek Spirit, Spirit Combo, D-Tron).

Всем пациентам было проведено непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) в течение 3 дней, мониторирование ЭКГ в течение 24 ч и три автономных кардиоваскулярных теста.

Мониторирование гликемии

НМГ проводилось в течение 72 ч (не менее 60 ч; средняя продолжительность записи составила 65 ± 9 ч) с использованием систем непрерывного мониторирования глюкозы «слепым» методом (iPro2® и CGMS Gold®, Medtronic, США). В этих системах пациент не имеет доступа к текущим показателям глюкозы по данным сенсора (ГС). По окончании исследования данные по показателям ГС предоставляются лечащему врачу для ретроспективного анализа.

Мониторирование ЭКГ с автоматическим измерением интервалов QT, QTc и RR и анализом показателей ВРС

Запись ЭКГ производилась на системе холтеровского мониторирования «Холтер-ДМС» фирмы «ДМС Передовые Технологии» в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц. Программа анализа холтеровских записей включала в себя модуль автоматического измерения интервалов QT, QTc (интервал QT, скорректированный на ЧСС), RR и оценки показателей вариабельности ритма сердца (ВРС).

Измеряемые параметры холтеровского мониторирования ЭКГ

Автоматическое измерение интервалов QTc и RR производилось в отведении с максимальной амплитудой зубца Т по методике, описанной ранее [10]. Оценка ВРС проводилась по показателям SDNN – стандартное отклонение величин нормальных интервалов RR и RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разностей величин последовательных пар интервалов RR, а также по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР), использованному ранее [5].

Эпизоды гипогликемии

В нашем исследовании эпизодом гипогликемии считалось снижение глюкозы по данным системы длительного мониторирования $\leq 3,9$ ммоль/л в течение 20 и более минут.

Вариабельность гликемии

ВГ оценивалась по следующим показателям: 1) стандартное отклонение (SD) показателей ГС за все время мониторирования; 2) средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions: MAGE) за все время мониторирования.

Автономные кардиоваскулярные тесты

Для оценки автономного статуса были использованы следующие тесты: проба с глубоким дыханием (ко-

эффицент выдох/вдох – $K_{\text{выдох/вдох}}$), проба Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы – $K_{\text{Вальсальвы}}$), проба 30:15 (коэффициент 30:15 – $K_{30:15}$) по стандартной методике. Все пробы проводились в первой половине дня до 12 ч и выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом на фоне непрерывной регистрации ЭКГ. Пробы начинались после 20-минутного отдыха. Интервал между пробами составлял не менее 3 минут. Показатели глюкозы в крови до и после тестирования составляли не менее 4 ммоль/л.

Диагностика КАН

Автономная дисфункция диагностировалась в случае отклонения от нормы 2 и более из 7 показателей: 1) $K_{\text{выдох/вдох}}$ менее 1,17; 2) $K_{\text{Вальсальвы}}$ менее 1,35; 3) $K_{30:15}$ менее 1,2; 4) QTc за сутки более 440 мс; 5) CBVP за сутки менее 1370 мс у подростков и 1170 мс у детей; 6) SDNN за сутки менее 101 мс; 7) RMSSD за сутки менее 25 мс.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов была произведена с использованием статистического пакета STATISTICA (StatSoft, США). Данные представлены в виде медианы значения и его интерквартильного размаха (25; 75 перцентили), если не указано другого. Различие между количественными признаками оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Различие между качественными признаками оценивалось с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки связи между ВГ, гипогликемией и автономной дисфункцией были построены линейные регрессионные модели. Сна-

чала была построена модель без коррекции (модель 1), которая в дальнейшем была скорректирована на HbA_{1c} , возраст и длительность диабета (модель 2). Значение p менее 0,05 считалось достоверным.

Результаты

Автономная дисфункция в данном исследовании была выявлена у 25 пациентов (19,2%). Клиническая характеристика пациентов в зависимости от состояния автономной функции представлена в таблице 1. Пациенты с КАН и без КАН не различались по возрасту, уровню HbA_{1c} , ИМТ и длительности помповой инсулинотерапии. Пациенты с КАН имели большую длительность СД.

У пациентов с КАН отмечались более низкие показатели автономных кардиоваскулярных тестов и ВРС за сутки, а также большая длительность интервала QTc. По данным НМГ средний уровень ГС не зависел от наличия автономной дисфункции. В то же время оба показателя ВГ были достоверно выше у пациентов с КАН, что сопровождалось большим временем, проведенным в гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, но не в гипергликемии > 10 ммоль/л. Кроме того, более высокая ВГ у пациентов с КАН сопровождалась более частыми и продолжительными эпизодами гипогликемии, что указывает на связь ВГ и гипогликемии.

В таблицах 2 и 3 представлены результаты линейных регрессионных моделей зависимости показателей автономной дисфункции с гипогликемией и ВГ (табл. 2) и обратная зависимость показателей гипогликемии и ВГ от автономной дисфункции (табл. 3). Модели без коррекции (модель 1) показали взаимосвязь обоих показателей

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	КАН(-), n=105	КАН(+), n=25
Возраст, годы	14,7 [12,2; 16,5]	14 [11,6; 15,3]
Пол (м/ж)	64/41	10/15
Длительность СД, годы	4,0 [2,0; 7,0]	7,0 [3,0; 10,0] *
HbA_{1c} , %	8,7 [7,6; 9,6]	8,9 [8,1; 11,9]
ИМТ, кг/м ²	19,7 [17,5; 21,6]	20,5 [18; 23,3]
ППИИ	49 (47)	8 (32)
Длительность помповой терапии, годы	1,1 [0; 2,7]	0,9 [0; 1,4]
$K_{\text{выдох/вдох}}$	1,44 [1,36; 1,6]	1,36 [1,28; 1,49] *
$K_{\text{Вальсальвы}}$	1,82 [1,53; 2,14]	1,64 [1,3; 1,78] *
$K_{30:15}$	1,42 [1,28; 1,69]	1,23 [1,17; 1,48] *
QTc, мс	425 [413; 436]	435 [421; 443] *
SDNN, мс	176 [140; 196]	116 [100; 144] *
RMSSD, мс	56 [40; 80]	28 [24; 44] *
CBVP, мс	1956 [1536; 2540]	1296 [1064; 1784] *
ГС, ммоль/л	8,8 [8; 10,7]	9,0 [7,5; 9,9]
SD, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,4]	3,3 [2,7; 3,8] *
MAGE, ммоль/л	4,4 [3,2; 5,5]	5,1 [4,3; 6,7] *
Количество эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, эпизодов за сутки	0,4 [0; 1]	0,9 [0,2; 4] *
Время гипогликемии, $\leq 3,9$ ммоль/л, %	0,7 [0; 4,6]	4,7 [0; 14] *
Время гипергликемии, > 10 ммоль/л, %	35 [19,5; 62]	38,8 [18,6; 57,8]
Продолжительность эпизода гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л, минуты	22,5 [0; 61,7]	57,5 [0; 123] *

Примечание: данные представлены в виде медианы [25; 75 перцентиль] или n (%); * – уровень значимости различий $p < 0,05$

Таблица 2

Регрессионные модели связи ВГ и гипогликемии с автономной дисфункцией			
Количество положительных показателей автономной дисфункции	β (SE)	p	R ² модели
Линейная регрессия для SD			
Модель 1	0,286 (0,085)	0,001	0,082
Модель 2	0,209 (0,093)	0,027	0,122
Линейная регрессия для MAGE			
Модель 1	0,281 (0,085)	0,001	0,079
Модель 2	0,224 (0,091)	0,015	0,130
Линейная регрессия для количества эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,131 (0,088)	0,136	0,017
Модель 2	0,268 (0,091)	0,04	0,147
Линейная регрессия для времени гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,100 (0,088)	0,258	0,01
Модель 2	0,214 (0,092)	0,022	0,126

Примечание: линейные регрессионные модели с коррекцией и без. Зависимой переменной являлось количество положительных показателей автономной дисфункции ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, QTc, CBPP, SDNN, RMSSD). Независимыми переменными были SD и MAGE, количество эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л и время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л. Модель 1: без коррекции; Модель 2: модель 1, скорректированная на HbA_{1c} , возраст, длительность диабета. β (SE) – регрессионный коэффициент (оценка модели) и его стандартная ошибка; R² – коэффициент детерминации.

Таблица 3

Регрессионные модели связи автономной дисфункции с ВГ и гипогликемией			
Количество положительных показателей автономной дисфункции	β (SE)	p	R ² модели
Линейная регрессия для SD			
Модель 1	0,286 (0,085)	0,001	0,082
Модель 2	0,185 (0,083)	0,027	0,221
Линейная регрессия для MAGE			
Модель 1	0,281 (0,085)	0,001	0,079
Модель 2	0,209 (0,085)	0,015	0,190
Линейная регрессия для количества эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,131 (0,088)	0,136	0,017
Модель 2	0,242 (0,083)	0,004	0,229
Линейная регрессия для времени гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л			
Модель 1	0,100 (0,088)	0,258	0,01
Модель 2	0,195 (0,084)	0,022	0,203

Примечание: линейные регрессионные модели с коррекцией и без. Зависимой переменной являлись SD, MAGE, количество эпизодов гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л и время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л. Независимой переменной было количество положительных показателей автономной дисфункции ($K_{\text{выдох/вдох}}$, $K_{\text{вальсальвы}}$, $K_{30:15}$, QTc, CBPP, SDNN, RMSSD). Модель 1: без коррекции; Модель 2: модель 1, скорректированная на HbA_{1c} , возраст, длительность диабета. β (SE) – регрессионный коэффициент (оценка модели) и его стандартная ошибка; R² – коэффициент детерминации.

ВГ (SD и MAGE) с количеством положительных показателей автономной дисфункции ($p < 0,001$). После коррекции модели на возраст, HbA_{1c} и длительность диабета (модель 2) связь этих показателей несколько ослабевает, однако сохраняется достоверной ($p < 0,05$). Для показателей гипогликемии (количество эпизодов гипогликемии и время гипогликемии $\leq 3,9$ ммоль/л) уровень статистической значимости в модели 1 достигнут не был ($p > 0,05$). Однако после коррекции модели на возраст, HbA_{1c} и длительность диабета (модель 2) была установлена достоверная взаимосвязь этих показателей с количеством положительных показателей автономной дисфункции ($p < 0,05$). Следует отметить, что полученные коэффициенты детерминации могут свидетельствовать о невысокой значимости модели.

Обсуждение

Наличие КАН является фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе внезапной смерти, и значительно ухудшает прогноз у пациентов с СД [1]. В этой работе показана связь автономной дисфункции с учащением эпизодов гипогликемии, увеличением их продолжительности, а также с повышенным уровнем ВГ.

Одной из причин повышенного риска гипогликемии у пациентов с СД1 является недостаточный контринсулярный ответ и сниженная адренергическая чувствительность по сравнению со здоровыми людьми [11]. При этом у пациентов с СД1 и КАН снижение контринсулярного ответа на гипогликемию более выражено по сравнению с пациентами без КАН. У пациентов с СД1, без предшествующих

в течение 3 дней эпизодов гипогликемии, в ответ на гипогликемию отмечается недостаточный выброс основных контринсулярных гормонов: глюкагона, адреналина, норадреналина, гормона роста и кортизола, при этом у пациентов с КАН снижение выброса адреналина и норадреналина выражено более значительно по сравнению с теми, у кого нет признаков автономной дисфункции [11]. Недостаточный контринсулярный ответ у пациентов с КАН может быть вызван различными причинами, в том числе поражением автономных нервных волокон. При этом может нарушаться иннервация органов, секретирующих основные контринсулярные гормоны – поджелудочной железы и надпочечников. У взрослых людей с СД1 снижение мощности низкочастотного компонента спектра связано с повышением частоты эпизодов гипогликемии в ночное время [12].

Частые эпизоды гипогликемии, в свою очередь, могут приводить к так называемому «нарушению автономной регуляции, связанному с гипогликемией» (НАРСГ) и нарушению восприятия гипогликемии («hypoglycemia unawareness»). НАРСГ является формой несостоятельности симпатoadrenalовой системы в результате недавнего эпизода гипогликемии, что приводит к снижению порогового уровня глюкозы в крови, запускающего контринсулярный ответ, необходимый для восстановления нормогликемии. В результате, у пациентов с частыми эпизодами гипогликемии отсутствуют симптомы при снижении уровня глюкозы в крови до тех пор, пока они не достигнут минимальных значений. Развитие НАРСГ связано с более чем 25-кратным увеличением риска развития тяжелой гипогликемии на фоне интенсифицированной инсулинотерапии и появлением повторных эпизодов гипогликемии. У пациентов с СД1, компенсированных по углеводному обмену, после недавнего эпизода гипогликемии отмечается недостаточный выброс адреналина и норадреналина в ответ на пробу с воздействием холода [13] и недостаточное повышение уровня глюкагона, гормона роста, панкреатического полипептида, адреналина и норадреналина в ответ на физическую нагрузку [14]. У здоровых людей предшествующий эпизод гипогликемии, даже после восстановления эугликемии, приводит к нарушению автономной функции продолжительностью не менее 16 ч: снижению барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на гипотензивный стресс [15]. Таким образом, учитывая недостаточный выброс контринсулярных гормонов в ответ на гипогликемию у пациентов с СД1 и КАН, по сравнению с пациентами без этого осложнения, наличие КАН может усугублять автономную дисфункцию, возникающую при НАРСГ.

Связь гипогликемии и КАН также может быть обусловлена возникновением автономной дисфункции непосредственно на фоне эпизодов гипогликемии. Так, эпизоды гипогликемии сопровождаются удлинением интервала QT и снижением показателей ВРС [5, 10, 16]. Удлинение интервала QT во время гипогликемии может быть связано с действием катехоламинов, секретируемых в ответ на гипогликемию, которые вызывают раннюю и позднюю постдеполяризацию, удлиняют потенциал действия кардиомиоцитов и приводят к снижению уровня калия [17]. Сни-

жение показателей ВРС во время гипогликемии может быть связано с индуцированной гипогликемией, активацией симпатического отдела нервной системы без сопутствующего снижения вагусного тонуса [8].

Отдельного внимания заслуживает обнаруженная в исследовании связь ВГ и автономной дисфункции. Учитывая тот факт, что ВГ является фактором риска развития гипогликемии [4], связь ВГ с КАН может быть опосредована гипогликемическим стрессом и обусловлена модуляцией автономной регуляции с индукцией симпато-вагального дисбаланса и нарушением вагусной регуляции сердечной деятельности. Так, у взрослых пациентов с СД1 высокий уровень ВГ связан со снижением мощности низкочастотного и высокочастотного компонентов спектра [9].

В настоящее время гликемический контроль, определяемый по уровню HbA_{1c} , используется как основной маркер, определяющий риск развития осложнений СД. Имеются убедительные доказательства того, что достижение оптимальных показателей HbA_{1c} снижает риск развития и прогрессирования микрососудистых осложнений при СД1 и СД2 [2, 18]. Однако достижение оптимального гликемического контроля нередко сопровождается повышением частоты гипогликемии, с которой связывают развитие ряда неблагоприятных исходов, в том числе смертность, проаритмогенное действие и др. [5, 6]. Кроме того, в настоящее время имеются убедительные доказательства участия ВГ в патогенезе и/или прогрессировании осложнений СД [3]. Результаты исследования также указывают на возможный вклад гипогликемии и/или ВГ в кардиоваскулярную автономную дисфункцию, у детей и подростков с СД1. Это может иметь клиническое значение при определении целевых показателей гликемии и терапевтической тактики у пациентов с СД1 и КАН. Так, в частности, использование непрерывного мониторинга глюкозы и инсулиновых помп позволяет значительно снизить риск гипогликемии и улучшить показатели гликемического контроля [19, 20].

Заключение

В работе показана связь автономной дисфункции с учащением эпизодов гипогликемии, увеличением их продолжительности, а также с повышенным уровнем ВГ. Наличие данной связи может указывать на возможный вклад гипогликемии и/или ВГ в кардиоваскулярную автономную дисфункцию у детей и подростков с СД1, что может иметь клиническое значение при определении целевых показателей гликемии и терапевтической тактики у пациентов с СД1 и КАН.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Исследование проведено на базе и при финансовой поддержке ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России.

Список литературы

- Vinik AI, Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007;115(3):387–397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
- Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, 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):2886–2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369
- Hirsch IB. Beyond Hemoglobin A1c – Need for Additional Markers of Risk for Diabetic Microvascular Complications. *JAMA* 2010;303(22):2291–1001. doi: 10.1001/jama.2010.785
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50(12):2553–2561. doi: 10.1007/s00125-007-0820-z
- Лаптев ДН, Рябыкина ГВ. Аритмогенное действие гипогликемии, регистрируемое при длительном мониторинге ЭКГ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный Диабет*. 2013;(4):22–27. [Laptev DN, Ryabykina GV. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus* 2013;(4):22–27.] doi: 10.14341/DM2013466-71.
- Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49(2):298–305. doi: 10.1007/s00125-005-0082-6
- Di Flaviani A, Picconi F, Di Stefano P, Giordani I, Malandrucchio I, Maggio P, et al. Impact of Glycemic and Blood Pressure Variability on Surrogate Measures of Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2011;34(7):1605–1609. doi: 10.2337/dc11-0034
- Koivikko ML, Tulppo MP, Kiviniemi AM, Kallio MA, Perkiomaki JS, Salmela PI, et al. Autonomic Cardiac Regulation During Spontaneous Nocturnal Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(7):1585–1590. doi: 10.2337/dc11-2120
- Jaiswal M, McKeon K, Comment N, Henderson J, Swanson S, Plunkett C, et al. Association Between Impaired Cardiovascular Autonomic Function and Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2616–2621. doi: 10.2337/dc14-0445
- Рябыкина ГВ, Лаптев ДН, Сеид-Гусейнов АА. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Кардиология*. 2007;(12):35–38. [Riabykina GV, Laptev DN, Seid-Guseinov AA. Changes of QT-interval duration in children and adolescents suffering from type 1 diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2007;47(12):35–38.]
- Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, et al. Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1998;21(11):1960–1966. doi: 10.2337/diacare.21.11.1960
- Koivikko ML, Salmela PI, Airaksinen KEJ, Tapanainen JS, Ruokonen A, Mäkikallio TH, et al. Effects of Sustained Insulin-Induced Hypoglycemia on Cardiovascular Autonomic Regulation in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005;54(3):744–750. doi: 10.2337/diabetes.54.3.744
- Kinsley BT, Widom B, Utzschneider K, Simonson DC. Stimulus specificity of defects in counterregulatory hormone secretion in insulin-dependent diabetes mellitus: effect of glycemic control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1994;79(5):1383–1389. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962332
- Bao S, Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Effects of Differing Antecedent Increases of Plasma Cortisol on Counterregulatory Responses During Subsequent Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2009;58(9):2100–2108. doi: 10.2337/db09-0382
- Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent Hypoglycemia Impairs Autonomic Cardiovascular Function: Implications for Rigorous Glycemic Control. *Diabetes* 2008;58(2):360–366. doi: 10.2337/db08-1153
- Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Сеид-Гусейнов АА. Суточное мониторирование ЭКГ и уровня глюкозы в выявлении зависимости между гликемией и длительностью интервала QT у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Терапевтический архив*. 2009; 81(4):28–33. [Laptev DN, Riabykina GV, Seid-Guseinov AA. 24-hours monitoring of ECG and glucose level for detection of relations between glycemia and QT interval duration in patients with type 1 diabetes. *Ter Arkhiv*. 2009;81(4):28–33.]
- Veldkamp MW, Verkerk AO, van Ginneken AC, Baartscheer A, Schumacher C, de Jonge N, et al. Norepinephrine induces action potential prolongation and early afterdepolarizations in ventricular myocytes isolated from human end-stage failing hearts. *European Heart Journal* 2001;22(11):955–963. doi: 10.1053/euhj.2000.2499
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*. 1998;352(9131):837–853. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07019-6
- Лаптев ДН. Преимущество помповой инсулинотерапии и систем мониторинга гликемии в реальном времени в отношении снижения частоты эпизодов гипогликемии у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2014;60(2):24–30. [Laptev DN. The advantages of insulin pump therapy and real time glucose monitoring systems as the tools for reducing frequency of hypoglycemic episodes in the children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Problemy endokrinologii*. 2014;60(2):24–30.] doi: 10.14341/probl201460224-30
- Емельянов АО, Кураева ТЛ, Лаптев ДН, Петеркова ВА. Проспективное наблюдение эффективности и безопасности помповой инсулинотерапии у детей и подростков. *Сахарный диабет*. 2010;48(3):143–6. [Emel'yanov AO, Kuraeva TL, Laptev DN, Peterkova VA. Prospective study of efficacy and safety of insulin pump therapy in children and adolescents. *Diabetes mellitus* 2010;(3):143–146.] doi: 10.14341/2072-0351-5503

Лаптев Дмитрий Никитич

к.м.н., с.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

E-mail: laptevdn@ya.ru