

М.Е. Стаценко*, С.В. Туркина

ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ КАРДИАЛЬНАЯ НЕЙРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ФОКУС НА НЕРЕШЁННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Резюме

Хорошо известно, что АКН является неблагоприятным прогностическим фактором при СД, увеличивающим показатель смертности пациентов. Возможно, АКН негативно влияет на течение СД даже в большей степени, чем часто обсуждаемые факторы риска сердечно-сосудистых событий. Это может быть связано с вегетативным дисбалансом регуляции кардиальных функций симпатического и парасимпатического отделов нервной системы. В настоящем обзоре представлены данные эпидемиологии, патофизиологии, клинической картины и диагностика АКН при СД 2 типа, приводятся современные подходы к профилактике и лечению АКН.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, автономная кардиальная нейропатия.

Abstract

It is well known that cardiac autonomic neuropathy (CAN) is the negative prognostic factor which increases mortality in patients with diabetes mellitus. CAN may have greater predictive power for cardiovascular events than traditional risk factors. Significant morbidity and mortality can now be attributable to autonomic imbalance between the sympathetic and parasympathetic nervous system regulation of cardiovascular function. This review covers the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of CAN in diabetes and discusses current evidence on approaches to prevention and treatment of CAN.

Key words: diabetes mellitus type 2, autonomic cardiac neuropathy.

АКН — автономная кардиальная нейропатия, СД — сахарный диабет, ДК — диабетическая кардиомиопатия, АГ — артериальная гипертензия, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление, МИБГ — метайодбензилгуанидин.

Появление эффективных методов лечения СД 2 типа привело к увеличению продолжительности жизни пациентов. Сегодня она составляет около 65 лет, лишь на 5–7 лет уступая среднестатистическому показателю для общей популяции [2]. Потому всё большее значение приобретают вопросы профилактики и лечения поздних осложнений СД 2 типа, в первую очередь макрососудистых, частота встречаемости которых очень велика. Поражение сердца у больных СД 2 типа проявляется, прежде всего, АГ, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью [9, 14]. Однако часто присутствует и ДК.

Термин «диабетическая кардиомиопатия» был предложен S. Rubler в 1972 г. [23] и подразумевает развитие систолической и диастолической сердечной недостаточности без наличия АГ, коронарной, клапанной или врождённой патологии. ДК является патологией сердечной мышцы, проявляющейся широким спектром биохимических и структурных

нарушений, опосредованных инсулинорезистентностью, гипергликемией, нарушением обмена свободных жирных кислот и увеличением числа свободных радикалов [6, 16]. Кроме того, у 16,6–20% больных СД 2 типа присутствует диабетическая АКН [34], частота встречаемости которой увеличивается с возрастом (до 44% в возрасте 40–70 лет), длительностью заболевания (до 65%) [30]. Кардиоваскулярная нейропатия является наиболее частым вариантом автономной дисфункции у больных СД 2 типа, с одной стороны, а с другой, наиболее прогностически неблагоприятным. Проведённые эпидемиологические исследования продемонстрировали, что наличие АКН значимо ассоциируется с высокой ожидаемой кардиальной смертностью (56% в течение 5 лет с момента появления первых клинических симптомов нарушения автономной иннервации), причинами чего служит внезапная остановка сердца, аритмии, апноэ во сне, 5-кратным увеличением риска общей смерти в ближайшие 5 лет [18, 20, 30,

*Контакты. E-mail: mestatsenko@rambler.ru. Телефон: (8442) 97-31-48

34]. Кроме того, отмечена достоверная корреляция с частотой безболевого ишемии миокарда (38% vs 5% у больных СД без АКН) [17, 29, 33], патологии коронарных сосудов, смертности после перенесённого инфаркта миокарда, ишемическим инсультом, высоким риском интра- и периоперационных осложнений [32], присутствием диабетической нефропатии и ретинопатии [5], формированием как систолической, так и диастолической дисфункции левого желудочка [11]. Отмечено, что именно наличие симпатической дисфункции способствует формированию диастолической дисфункции у больных СД 1 и 2 типов даже в отсутствие АГ и коронарной болезни сердца [24, 24].

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА АКН

Частота встречаемости АКН у больных СД 2 типа высока. По данным мультицентрового исследования, проведённого D. Ziegler и соавт. [1993], у 22% пациентов диагностируются явные клинические проявления этого осложнения, у 12% — проводимые тесты показывают пограничные значения [34]. К факторам риска развития АКН относят большую длительность заболевания, отсутствие стойкой компенсации нарушений углеводного обмена, периферическую полинейропатию, ретинопатию, микроальбуминурию или диабетическую нефропатию, почечную недостаточность, АГ, курение, высокий рост, высокий индекс массы тела [8, 19, 26, 28, 30].

Патогенез АКН (как и диабетической нейропатии в целом) сложен и, как все поздние осложнения СД, является результатом взаимодействия многочислен-

ных метаболических, генетических, средовых факторов [10] (рис. 1).

Несмотря на высокую распространённость и столь серьёзный прогноз, о кардиоваскулярных нарушениях при АКН практические врачи знают достаточно мало. По данным эпидемиологического исследования А.Л. Вёрткина, О.Н. Ткачёвой, распространённость АКН у стационарных больных с СД 1 и 2 типов в г. Москве составила 47,6%: на субклинической стадии 28%, а на клинической стадии — 19,6%. При этом АКН была указана в диагнозе лишь у 2,7% от общего числа пациентов с этим осложнением СД [3]. Таким образом, в большинстве случаев АКН не диагностируется. Между тем ранняя диагностика этого осложнения необходима не только в связи с тяжёлым прогнозом. Показано, что лечение АКН наиболее эффективно на ранних стадиях, пока сохранена функциональная активность нервных волокон. Поэтому знание ранних клинических признаков АКН, а также её активное выявление с помощью простейших методов диагностики является важным моментом в обследовании каждого больного СД [34].

Современная классификация АКН [4], принятая на конференции в Сан-Антонио в 1988 г., посвящённой вопросам диагностики диабетической нейропатии, предполагает деление стадий диабетической нейропатии на субклиническую и клиническую. Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association, ADA), к клиническим проявлениям АКН относят тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахи-

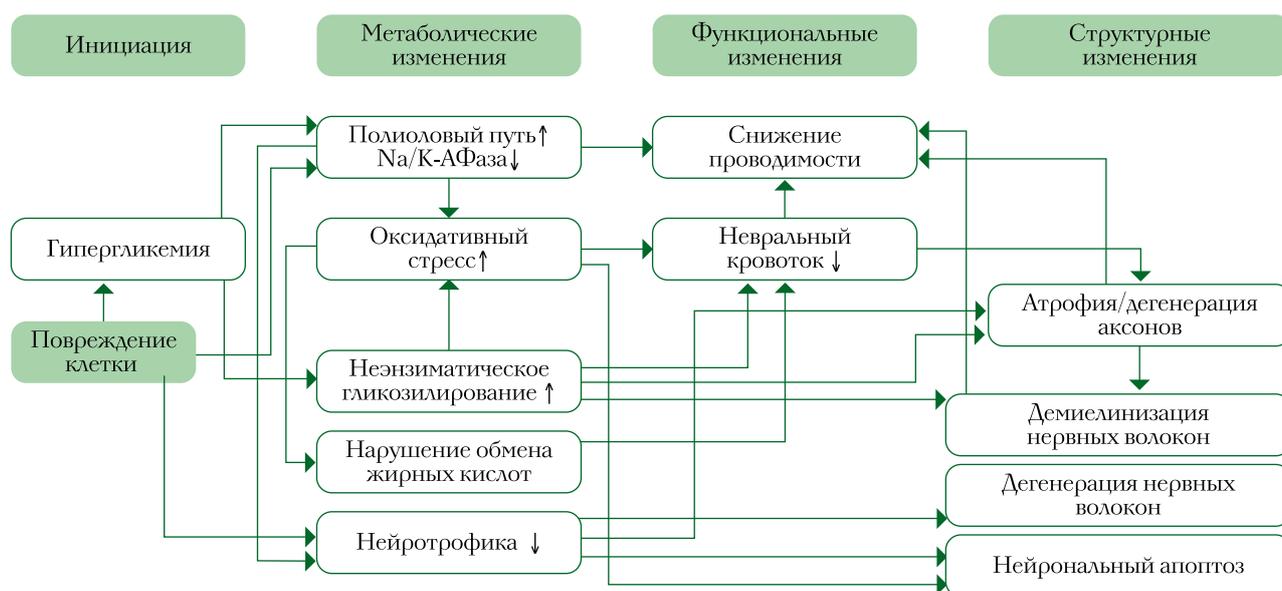


Рисунок 1. Патогенез диабетической нейропатии (по А.А.Ф. Slma, К. Sugimoto, 1999, адаптировано В.Н. Кравчун, 2008)

кардии и брадикардии, интраоперационную лабильность кардиоваскулярных параметров, безболевою ишемию миокарда [8]. Р. Kempler (2003), помимо этого, выделяет аритмии, инфаркт миокарда, АГ, сосудистую гиперчувствительность к катехоламинам, изменения ЭКГ (дисперсия интервала ST, удлинение интервала QT, инверсия положительного зубца T, псевдокоронарный подъём сегмента ST), кардиореспираторную остановку, дисфункцию левого желудочка, отёчный синдром, внезапную смерть [18]. По мнению ADA, основными и признаками АКН является тахикардия покоя $> 100/\text{мин}$, что проявляется отсутствием изменений частоты сердечных сокращений в ответ на нагрузки, а также появление ортостатической реакции — снижение систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. при вставании [8].

Снижение ВСР — самый ранний симптом, который определяется на субклинической стадии и чётко выявляется во время глубокого дыхания. Развитие тахикардии покоя связывают с поражением, в первую очередь, блуждающего нерва с относительным преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. По мере прогрессирования автономной нейропатии угнетается активность и симпатического отдела, что сопровождается уменьшением или исчезновением тахикардии; она в этом случае отсутствует и в ответ на стрессовые ситуации, а также не изменяется в процессе тестов по оценке функционального состояния сердца. Последующие симптомы, такие как непереносимость физических нагрузок, ортостатическая гипотензия и нарастающее ограничение ВСР, представляют собой признаки прогрессирующего нарушения автономного баланса.

Еще в начале 80-х гг. D. Ewing и соавт. предложили пять простых «прикроватных» кардиоваскулярных тестов [12], которые в дальнейшем были дополнены количественными методами, и, прежде всего, показателями оценки ВСР (временными, частотными), а также визуализационными методами. В настоящее время рекомендуется использовать пять кардиоваскулярных тестов (КВТ-тесты), оценивающих состояние парасимпатической и симпатической иннервации сердца.

Для оценки нарушений парасимпатической иннервации сердца применяются три ЧСС-теста: 1-й ЧСС-тест — отношение максимально удлиненного

кардиоинтервала RR во время выдоха к максимально укороченному интервалу RR во время вдоха (Кг-г) (дыхательная проба); 2-й ЧСС-тест — реакция ЧСС на вставание (ЧСС-ортопроба) — изменение частоты сердечных сокращений при вставании из положения лёжа (соотношение 30:15) (К30:15); 3-й ЧСС-тест — изменение ЧСС при проведении пробы Вальсальвы (коэффициент Вальсальвы — отношение удлиненного интервала RR в первые 20 с после пробы к укороченному RR во время пробы) (КВальсальва).

АД-тесты применяются с целью оценки состояния симпатического эфферентного пути: 1-й АД-тест — тест Шелонга (АД-ортопроба) изменение систолического АД, связанного с переходом в вертикальное положение; 2-й АД-тест — изменение АД на изометрическую нагрузку (изменение диастолического АД на длительное рукопожатие, АД-тест с динамометром). Критерии оценки основных клинических тестов представлены в *таблице*.

В 2005 г. ADA в своих рекомендациях [8] отметила целесообразность использования следующих методов диагностики АКН: измерение ЧСС в покое; оценка сердечного ритма при глубоком дыхании; оценка изменения ЧСС при вставании; измерение сердечного ритма в пробе Вальсальвы; изменение систолического АД при принятии ортостатического положения; реакция со стороны диастолического АД на изометрическую нагрузку; оценка QT интервала; спектральный анализ ВСР, исследование нейроваскулярного потока.

Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) в качестве основных методов диагностики АКН предлагают использовать ортостатическую пробу (снижение АД ≥ 30 мм рт. ст. при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное), отсутствие ускорения ЧСС на вдохе и его урежение на выдохе более чем на 10 уд/мин, пробу Вальсальвы (отсутствие увеличения ЧСС при натуживании) более 10 уд/мин [1]. Дополнительные методы включают суточное мониторирование АД (отсутствие ночного снижения), холтеровское мониторирование ЭКГ (разница между максимальной и минимальной ЧСС в течение суток ≤ 14 уд/мин), ЭКГ в пробе Вальсальвы (отношение максимального RR к минимальному RR $\leq 1,2$) [1].

Таблица. Диагностика автономной кардиальной нейропатии. Нормативные показатели кардиоваскулярных проб [3, 18] ($M \pm m$)

Проба	Норма	Пограничное значение	Патологическое значение
Кг-г (дыхательная проба)	$\geq 1,21$ или ≥ 15 уд/мин	1,11–1,20 или 11–14 уд/мин	$\leq 1,10$ или ≤ 10 уд/мин
К30:15	$\geq 1,04$	1,01–1,03	$\leq 1,00$
КВальсальва	$\geq 1,21$	1,11–1,20	$\leq 1,10$
Ортостатическая проба (снижение)	≤ 10	11–29	≥ 30
Проба с изометрической нагрузкой (повышение)	≥ 16	11–15	≤ 10

Вопросы классификации АКН окончательно не решены. В 1988 г. в Сан-Антонио на конференции по диабетической нейропатии предложено выделить 3 стадии кардиальной нейропатии: 1-я — стадия ранних проявлений, характеризующаяся изменением реакции сердечного ритма на глубокое дыхание; 2-я — кардиальная нейропатия средней тяжести — изменения, выявленные в тесте Вальсальвы; 3-я — тяжёлая кардиальная нейропатия — наличие постуральной гипотензии [4]. D.J. Ewing и соавт. (1985) предлагают оценивать тяжесть АКН по следующим критериям:

- АКН отсутствует, если результаты всех 5 клинических тестов отрицательные или результаты одного теста пограничные;
- начальная АКН: результаты одного из 3 ЧСС-тестов положительные или результаты двух тестов пограничные;
- несомненное поражение: результаты 2 или более ЧСС-тестов положительные;
- грубое поражение: положительные результаты двух или более ЧСС-тестов плюс положительные результаты одного или двух АД-тестов, или пограничные результаты обоих АД-тестов;
- атипичный вариант: любая другая комбинация положительных результатов тестов [13].

В последнем консенсусе Американской ассоциации эндокринологов 2010 г. подчёркивается, что вопросы диагностики и оценки степени тяжести АКН продолжают обсуждаться [27]. Так, по мнению экспертов, выявление изменений одного кардиовегетативного теста свидетельствует о наличии возможной или ранней АКН, присутствие нарушений в двух кардиоваскулярных тестах — об определённой или подтверждённой АКН, а симптомная или асимптомная ортостатическая гипотензия в сочетании с нарушенными кардиоваскулярными тестами трактуется как «тяжёлая, прогрессирующая стадия» АКН [19, 28], что ассоциируется с прогрессивным ухудшением прогноза для больных СД [32]. Кроме того, в консенсусе ADA (2010) отмечается, что диагностические возможности пополнились методами визуализации: поражение симпатического отдела вегетативной нервной системы выявляется при радионуклидном сканировании адренергических нейронов миокарда. Для сканирования используется аналог гуанетидина — MIBG, который участвует в поглощении норадреналина в симпатических постганглионарных нейронах (рис. 2) или [11С]-гидроксиэфедрин (HED). Их место и роль в диагностике и оценке степени тяжести АКН продолжают обсуждаться [25]. Один из последних обзоров, посвящённых оценке методов исследования кардиальной автономной функции при проведении клинических исследований у человека,

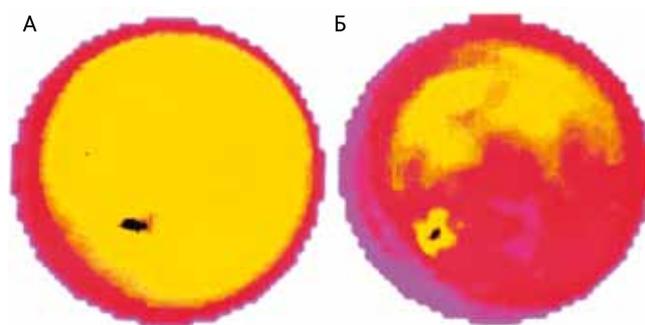


Рисунок 2. Снижение уровня поглощения или патологическое распределение поглощаемого MIBG служит ранним признаком поражения адренергической иннервации миокарда [18]

был опубликован международной рабочей группой International Neuropathy Workshop of 2009, Торонто, в конце 2011 г. [7] (рис. 3).

Рекомендации ADA предусматривают обязательное проведение скрининга на наличие признаков АКН при постановке диагноза СД 2 типа и через 5 лет после диагностирования СД 1 типа с последующим ежегодным обследованием в случае отрицательного результата тестирования [8]. Российские «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД» (2011) выделяют следующие группы риска по развитию диабетической нейропатии: больные СД 1 типа с декомпенсацией углеводного обмена спустя 3 года от дебюта патологии, а также больные СД 2 типа с момента диагностики заболевания [1].

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ АКН

Проведённые исследования DCCT/EDIC показали важную роль достижения гликемического контроля в предупреждении формирования и прогрессирования АКН у больных СД 1 типа [22]. У больных СД 2 типа эффект достижения гликемического контроля был менее значим. В исследовании VA Cooperative Study показано, что достижение жёсткого контроля уровня гликозилированного гемоглобина в течение 2 лет не сопровождалось уменьшением риска развития и прогрессирования АКН. Лишь мультифакторная стратегия, включающая изменение образа жизни в сочетании с фармакологической коррекцией гликемии, АГ, дислипидемии и микроальбуминурии у больных СД 2 типа уменьшила распространённость АКН в этой популяции больных на 63% [15].

Согласно рекомендациям ADA (2011) в настоящее время отсутствует стандарт патогенетического лечения АКН в связи с наличием сложного патогенеза её развития, проводимая терапия носит симптоматиче-

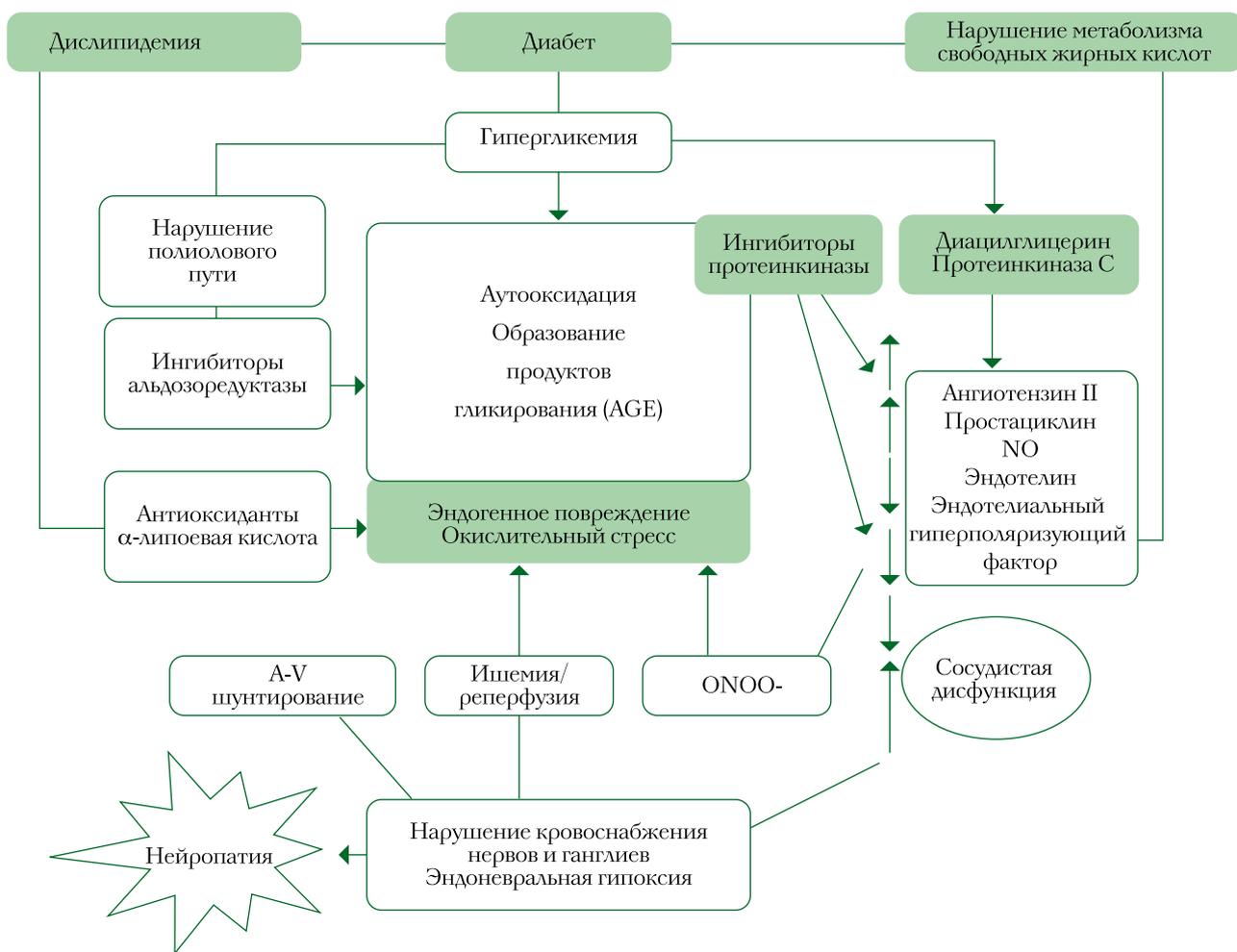


Рисунок 3. Возможные точки приложения препаратов при лечении АКН [9, адаптировано авторами]

ский и рекомендательный характер и не валидизирована (мидодрин, флуорокортизон ацетат, эритропозтин, клонидин, октреотид при ортостатической гипотензии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы при снижении толерантности к физической нагрузке) [31]. По мнению A.L. Vinic и соавт. (2011), парадигма патогенетического лечения лежит в плоскости снижения активности воспаления и оксидантного/нитрозативного стресса [31]. Наиболее изученным препаратом патогенетического действия при АКН является α -липовая кислота, показавшая эффективность при лечении диабетической периферической нейропатии (исследования ALADIN, ALADIN-2, ORPIL, SIDNEY). В исследовании DECAN продемонстрировано достоверное улучшение состояния больных при лечении α -липовой кислотой, увеличение ВСР по сравнению с исходными данными, отмечена положительная динамика интервала QT [35]. Эффективность других патогенетических средств — ингибиторов альдозоредуктазы, протеинкиназы С- β , и т.д. также показана в ряде исследований и продолжает изучаться. Точки приложения этих препаратов продемонстрированы на рис. 3.

Таким образом, АКН — частое и серьёзное осложнение СД, имеющее клиническую, медицинскую и социально-экономическую составляющую с учётом формирующихся последствий её развития и неблагоприятной прогностической роли в отношении выживаемости этой группы пациентов. Несмотря на клиническую важность АКН, вопросы ранней диагностики и оценки её тяжести остаются предметами дискуссии, а скрининг АКН, к сожалению, остаётся редким явлением. Лечение АКН, по-прежнему, является сложной задачей. Предстоит определить не только место и роль различных методов исследования в качестве критериев установления диагноза АКН, но и разработать стандарт её лечения с учётом основных патогенетических механизмов развития этого позднего осложнения СД.

Ⓐ

Список литературы

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 5-й выпуск. Сахарный диабет. 2011; 3 (прил). С. 2-72.
2. Мамедов Н.О. Сердечная автономная нейропатия — взгляд кардиолога // Медицинские вести. 2010. № 31 (536).

3. *Ткачёва О.Н., Вёрткин А.Л.* Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей). Москва: ГОЭТАР – Медиа, 2009.
4. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. Consensus statement: report and recommendations of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy // *Diabetes Care*. 1988. Vol. 11. P. 592–597.
5. Asis Kumar Basu, Pankay Sinngala, Pradip Raychaudhuri et al. A Study on Cardiac Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Other Microangiopathies eg Nephropathy, Retinopathy. 70th Scientific Sessions. 2010. P. 2270–PO.
6. *Bell D.* Diabetic Cardiomyopathy // *Diabetes Care*. 2003. № 26. P. 2949–2951.
7. *Bernardi L., Spallone V., Stevens M., Hilsted J.* et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. № 27. P. 654–664.
8. *Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C.* et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2005. № 28. P. 956–962.
9. *Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L.* et al. American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // *Diabetes Care*. 2007. № 30. P. 162–172.
10. *Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A., Tesfaye S.* Vascular factors and metabolic interactions in pathogenesis of diabetic neuropathy // *Diabetologia*. 2001. Vol. 44, № 11. P. 1973–1988.
11. *Dinh W., Füh R., Lankisch M.* et al. Cardiovascular autonomic neuropathy contributes to left ventricular diastolic dysfunction in subjects with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance undergoing coronary angiography // *Diabetic Med.* 2011. № 28. P. 311–318.
12. *Ewing D.J., Clarke B.F.* Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ*. 1982. № 285. P. 916–918.
13. *Ewing D.J., Marty C.N., Young R.J., Clarke B.F.* The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experiences in diabetes // *Diabetes Care*. 1985. № 8. P. 491–498.
14. *Ford E.S.* Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008 // *Diabetes Care*. 2011. № 34. P. 1337–1343.
15. *Gaede 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. № 353. P. 617–622.
16. *Hayat S.A., Patel B., Khattar R.S.* et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms, diagnosis and treatment // *Clin. Sci.* 2004. Vol. 107, № 6. P. 539–557.
17. *Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N.* et al. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabet. Med.* 2002. № 19. P. 900–909.
18. *Kempler P.* Review: Autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2003. № 3. P. 84–90.
19. *Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M.* et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 2942–2947.
20. *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. № 26. P. 1895–1901.
21. *Pop-Busui R., Kirkwood I., Schmid H.* et al. Sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. № 44. P. 2368–2374.
22. *Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H.* et al. DCCT/EDIC Research Group. 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. P. 2886–2893.
23. *Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z.* et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis // *Am. J. Cardiol.* 1972. № 30. P. 595–602.
24. *Sacre J.W., Franjic B., Jellis C.L.* et al. Association of Cardiac Autonomic Neuropathy With Subclinical Myocardial Dysfunction in Type 2 Diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 2010. № 3. P. 1207–1215.
25. *Scott L.A., DipRad D., Peter L.* Kench. Cardiac Autonomic Neuropathy in the Diabetic Patient: Does 123I-MIBG Imaging Have a Role to Play in Early Diagnosis? // *Journal of nuclear medicine technology*. 2004. Vol. 32, № 2. P. 66–71.
26. *Seung-Hyun Ko, Shin-Ae Park, Jae-Hyong Cho* et al. Progression of Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes // *Diabetes Care*. 2008. № 31. P. 1832–1836.
27. *Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J.* et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments // *Diabetes Care*. 2010. № 33. P. 2285–2293.
28. *Valensi P., Pariès J., Attali J.R.* French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study // *Metabolism*. 2003. № 52. P. 815–820.
29. *Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B.* et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia // *Diabetes Care*. 2001. № 24. P. 339–343.
30. *Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.* Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. 2003. № 26. P. 1553–1579.
31. *Vinik A.L., Maser R.E., Ziegler D.* Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28, № 6. P. 643–651.
32. *Vinik A.I., Ziegler D.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy // *Circulation*. 2007. № 115. P. 387–397.
33. *Wackers F.J., Young L.H., Inzucchi S.E.* et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study // *Diabetes Care*. 2004. № 27. P. 1954–1961.
34. *Ziegler D., Gries F.A., Muhlen H.* et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCAN Multicenter Study Group // *Diabetes Metab.* 1993. № 19. P. 143–151.
35. *Ziegler D., Schatz H., Conrad F.* et al. Effects of threatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study) // *Diabetes Care*. 1997. № 20. P. 369–373.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.