

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии у подростков с сахарным диабетом 2-го типа

И.А. ЕРЕМИНА*, к.м.н. Д.Н. ЛАПТЕВ, к.м.н. Л.И. ЗИЛЬБЕРМАН, И.А. ДУБИНИНА, д.м.н. Т.Л. КУРАЕВА, О.С. ШЕГЛОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Цель исследования — определить распространенность кардиоваскулярной формы автономной нейропатии (КАН) и факторы, ассоциированные с ней, у подростков с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) по сравнению с подростками с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). Материал и методы. Обследованы 24 подростка с СД2, 30 с СД1, сопоставимых по возрасту, длительности СД и уровню его компенсации. Группу контроля составили 17 подростков с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО). Всем детям проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой суточной вариабельности ритма сердца по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) и длительности интервала QTc, а также стандартные кардиоваскулярные тесты: проба с глубоким дыханием, проба Вальсальвы и проба 30:15. КАН диагностировалась при отклонении 2 из 5 показателей (QTc, СВВР и 3 функциональных проб). Результаты. КАН (субклиническая стадия) чаще диагностировалась у подростков с СД2 (в 29,2%), чем у подростков с СД1 (в 10%) ($p < 0,05$). В группе подростков с ЭКО случаев КАН не отмечено. Показатель СВВР в группе СД2 был ниже, чем в группах ЭКО ($p = 0,04$) и СД1 ($p = 0,02$). Длительность QTc у подростков с СД2 также была больше, чем у сверстников с ЭКО ($p = 0,02$), и сопоставимой с таковой у подростков с СД1 ($p = 0,3$). У подростков с СД2 КАН положительно, а СВВР отрицательно коррелировались с длительностью СД, уровнем компенсации СД и возрастом. У подростков с СД2 отмечена положительная корреляция КАН с периферической нейропатией. Зависимости от степени инсулинорезистентности не выявлено.

Ключевые слова: подростки, сахарный диабет 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, ожирение, кардиоваскулярная форма автономной нейропатии, вариабельность ритма сердца, интервал QT.

The cardiovascular form of autonomous neuropathy in the adolescents with type 2 diabetes mellitus

I.A. EREMINA, D.N. LAPTEV, L.I. ZIL'BERMAN, I.A. DUBININA, T.L. KURAEVA, O.S. SHCHEGLOVA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

Objective. To estimate the prevalence of the cardiovascular form of autonomous neuropathy (CAN) and the factors associated with this condition in the adolescents suffering from type 2 diabetes mellitus (DM2) in comparison to the adolescents presenting with type 1 diabetes mellitus (DM1). **Material and methods.** The study included 24 adolescents with DM2 and 30 ones with DM1 matched for the age, duration of the disease, and the quality of its compensation. The control group was comprised of 17 adolescents with exogenous constitutional obesity (ECO). All the patients were examined by means of Holter ECG monitoring with the estimation of the daily cardiac rhythm variability based on the mean weighted variation of rhythmogram (MWVR) and the length of the QTc interval. In addition, standard cardiovascular tests were performed including deep-breath test, the Valsalva maneuver, and the 30:15 intermittent fitness test. Cardiovascular autonomous neuropathy was diagnosed in the patients exhibiting deviation from the normal values in 3 of the five parameters of interest, viz. MWVR, QTc length, and three functional tests. **Results.** CAN at the subclinical stage was more frequently diagnosed in the adolescents with DM2 than in those suffering DM1 (29.2 and 10% of the cases respectively; $p < 0.05$). This condition was not found in any of the patients presenting with endogenous constitutional obesity. MWVR in the adolescents with DM2 was lower than in the patients with DM1 ($p = 0.02$) or ECO ($p = 0.04$). The QTc duration was greater in the DM2 patients than in the adolescents of the same age presenting with ECO ($p = 0.02$) and comparable with that in the patients suffering DM1 ($p = 0.3$). In the adolescents with DM2, positive correlation between CAN, the duration of diabetes, the quality of its compensation, and the patient's age was documented while the length of the QTc interval negatively correlated with these three variables. Moreover, the occurrence of CAN positively correlated with peripheral neuropathy. No relationship with the severity of insulin resistance was observed.

Key words: adolescents, type 2 diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, obesity, the cardiovascular form of autonomous neuropathy, cardiac rhythm variability, GTC interval.

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии (КАН) — одно из серьезных осложнений сахарного диабета (СД). КАН является независимым фактором повышения риска смертности у пациентов с СД [1]. Клинические признаки КАН включают постуральную гипотензию, снижение толерантно-

сти к физическим нагрузкам, безболевою ишемию/инфаркт миокарда и др. Однако клинические симптомы автономной нейропатии обычно появляются при большой длительности сахарного диабета 2-го типа (СД2), тогда как субклиническая стадия автономной нейропатии диагностируется уже в первые

Характеристика пациентов

Показатель	СД 2 (n=24)	ЭКО (n=17)	СД1 (n=30)	P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
Возраст, годы	16 (15–18)	14,5(13,0–16,0)	15,4 (14–16,6)	0,06	0,27	0,22
Длительность СД, годы	1,6 (1,0–5,0)	—	3,75 (1,6–6,6)	—	0,2	—
HbA _{1c} , %	6,7 (6,0–8,3)	—	7,3 (6,9–7,6)	—	0,27	—
ИМТ, кг/м ²	27,8 (24,5–33,3)	33,0 (28,2–38,6)	17,5 (16,7–18,2)	0,03	<0,001	<0,001
SDS ИМТ	2,4 (1,3–3,0)	3,0 (2,6–3,7)	–0,02 (–0,1–0,05)	0,006	<0,001	<0,001
НОМА-IR	6,73 (4,0–8,9)	3,95 (3,04–8,73)	—	0,19	—	—

Примечание. ИМТ — индекс массы тела, SDS ИМТ — стандартное отклонение индекса массы тела, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

годы заболевания [2] и может быть выявлена по снижению показателей variability ритма сердца (ВРС) [3].

По данным ряда исследований [2], КАН выявляется у 1–90% пациентов с СД1 и у 20–73% взрослых пациентов с СД2. Столь высокий разброс данных о распространенности КАН обусловлен использованием различных диагностических методик и критериев, а также значимыми различиями обследованных популяций, особенно в отношении факторов, ассоциированных с развитием КАН (возраст, длительность СД).

Изучению КАН у взрослых пациентов с СД2 и СД1, а также у подростков с СД1 посвящено много работ, тогда как исследования у подростков с СД2 единичны.

Цель настоящего исследования — изучить распространенность КАН и определить факторы, ассоциированные с ее наличием, у подростков с СД2 по сравнению с подростками с СД1.

Материал и методы

Обследованы 24 подростка с СД2 в возрасте 16 лет (15–18) (медиана длительности заболевания составила 1,6 года (1,0–5,0), уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – 6,7% (6,0–8,3) и 30 подростков с СД1 (медиана возраста 15,4 года (14–16,6). В группу контроля включены 17 подростков с экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО): медиана возраста 14,5 года (13,0–16,0). Характеристика пациентов трех групп представлена в **таблице**.

Клинических признаков КАН у пациентов всех групп выявлено не было. Для выявления субклинической стадии КАН всем детям проводили суточное мониторирование ЭКГ на системе ДМС Передовые Технологии в трех модифицированных грудных отведениях MV5, MAVF, MV3 с частотой дискретизации 250 Гц. Оценка суточной ВРС производилась по показателю средневзвешенной вариации ритмограммы — СВВР (показатель разработан в ФГБУ

РКНПК МЗ РФ и валидизирован у детей) [4]. Также проводилась оценка длительности интервала QT (продолжительность участка усредненной ЭКГ от начала зубца Q до конца зубца T в отведении с максимальной амплитудой зубца T). Для коррекции интервала QT на частоту сердечных сокращений (ЧСС) использовалась формула Базетта: QTc (корригированный интервал QT)=QT/√RR.

На фоне суточного мониторирования ЭКГ всем пациентам были проведены стандартные кардиоваскулярные тесты:

— проба с глубоким дыханием (пациент производит медленный глубокий вдох и медленный выдох (6 циклов в одну минуту). Вычисляется соотношение среднего значения самых длинных RR интервалов во время выдоха к среднему значению самых коротких RR интервалов во время вдоха (R. Bannister, 1983; J. Hilsted, 1984);

— проба Вальсальвы (пациент выдыхает в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая давление на уровне 40 мм рт.ст. в течение 10–15 с). Коэффициент Вальсальвы вычислялся как частное от деления максимального R–R интервала на минимальный R–R интервал, зафиксированный в течение 45 с после максимальной ЧСС во время форсированного выдоха (V. Baldwa, D. Ewing, 1977; R. Bannister, 1983);

— проба 30:15 (пациент из горизонтального положения переходит в вертикальное). Результат пробы выражается как соотношение самого длинного R–R интервала в районе 20–40 интервала к самому короткому R–R интервалу в районе 5–25 интервала после принятия вертикального положения (D. Ziegler, G. Laux, 1992).

Пробы проводились натощак в первой половине дня (до 12 ч) и выполнялись лежа с приподнятым на 30° головным концом. Пробы начинались после 20-минутного отдыха. Интервал между пробами составлял не менее 5 мин.

Для диагностики КАН анализировали изменения 5 показателей: QTc (более 440 мс), СВВР (менее 1170), пробы с глубоким дыханием (менее 1,17),

пробы Вальсальвы (менее 1,35), ортостатической пробы (менее 1,2) [5, 6]. КАН диагностировали при нарушении 2 показателей и более.

Диагностика других форм диабетической автономной нейропатии не проводилась.

Экскрецию альбумина в утренней или суточной порции мочи определяли стандартными наборами на автоматическом анализаторе Architect plus C4000 по методике производителя (норма менее 20–30 мг/сут). Диабетическая микроальбуминурия считалась подтвержденной при двукратном выявлении повышенной экскреции альбумина в течение 1 мес и исключении недиабетических причин микроальбуминурии.

Неврологическое обследование включало определение вибрационной, температурной, тактильной чувствительности и сухожильных рефлексов по стандартным методикам.

Инсулинорезистентность оценивали по индексу НОМА-IR, рассчитанному по формуле: $(ИРИ_0 \cdot Гл_0) / 22,5$, где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл, Гл — глюкоза, ммоль/л.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (США). Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25; 75 процентиль). Достоверность различий количественных признаков оценивали с помощью критерия Манна—Уитни, для качественных признаков применялся критерий χ^2 . Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Субклиническая стадия КАН чаще диагностировалась у подростков с СД2 (у 7 (29,2%) из 24 детей), чем у подростков с СД1 (у 3 (10%) из 30 детей) ($p < 0,05$). В большинстве случаев отмечалось отклонение от нормы 2 из 5 показателей: в 25% случаев при СД2 и в 6,7% — при СД1. Отклонение от нормы 3 из 5 показателей отмечалось в единичных случаях: у 1 (4,2%) подростка при СД2 и у 1 (3,3%) — при СД1. В группе подростков с ЭКО случаев КАН не выявлено.

Диабетическая нефропатия на стадии микроальбуминурии была выявлена в 25% при СД2 и не выявлялась при СД1, дистальная диабетическая сенсорная полинейропатия — в 20,8% при СД2 и в 16,7% — при СД1, диабетическая непролиферативная ретинопатия при СД2 не выявлялась, а при СД1 была выявлена в 10% случаев.

У пациентов с СД2 выявлены значимые положительные корреляции между КАН и длительностью СД ($r=0,68$; $p=0,002$), возрастом ($r=0,61$; $p=0,002$), уровнем HbA_{1c} ($r=0,43$; $p=0,035$) и дистальной диабетической сенсорной полинейропатией ($r=0,4$; $p=0,04$). Медиана уровня HbA_{1c} у подростков

с СД2 при наличии КАН составила 8,15% (7–8,9), а при отсутствии КАН — 6,5% (5,8–7,9).

Степень инсулинорезистентности (по индексу НОМА-IR) у пациентов с СД2 и ЭКО достоверно не различалась; у детей с СД2 не выявлено корреляции между КАН и инсулинорезистентностью.

Обнаружено значимое снижение вариабельности ритма в группе СД2. Показатель СВВР у подростков с СД2 составил 1468 мс (1270–1682) и был ниже, чем в группе ЭКО — 1888 мс (1540–1818; $p=0,04$) и в группе СД1 — 1818 мс (1404–2392; $p=0,02$) (рис. 1). Длительность QTc у подростков с СД2 — 433 мс (412,5–449) была больше, чем у подростков ЭКО — 410 мс (402–434; $p=0,02$) и сопоставимой с таковой у сверстников с СД1 — 427,5 мс (415–440; $p=0,3$) (рис. 2).

У пациентов с СД2 выявлены значимые отрицательные корреляции между СВВР и длительностью СД ($r=-0,51$; $p=0,01$), возрастом ($r=-0,53$; $p=0,008$) и уровнем HbA_{1c} ($r=-0,62$; $p=0,0083$). Не выявлено корреляции со степенью инсулинорезистентности.

Распространенность субклинической стадии КАН у подростков с СД2 в нашем исследовании составила 29,2%. По нашим данным [7], распространенность КАН у подростков с СД2 оказывается значимо выше, чем у подростков с СД1 (10%) при сопоставимой длительности и компенсации СД. В работах, посвященных изучению КАН у детей и подростков с СД1, встречаемость КАН широко варьирует (от 1 до 75%). Такой разброс данных обусловлен, во-первых, различиями обследованных популяций, особенно в отношении факторов, ассоциированных с развитием КАН. В наше исследование были включены подростки с СД1 с небольшой длительностью СД — 3,75 года (1,6–6,6) и с удовлетворительной компенсацией заболевания (уровень HbA_{1c} — 7,3% (6,9–7,6), соответствуя данным показателям в группе с СД2. Во-вторых, разброс данных литературы о частоте КАН объясняется отсутствием общепринятых диагностических критериев. В большинстве работ для диагностики КАН используются результаты кардиоваскулярных тестов (от 3 до 7) и/или различные показатели суточной вариабельности сердечного ритма, а также длительность интервала QT. В одних исследованиях [8–10], субклиническая стадия КАН диагностируется при отклонении от нормы хотя бы одного показателя, в других [11, 12] — 2 и более. Ассоциация с повышенным риском смертности наблюдалась при отклонении от нормы одного теста, однако эта ассоциация была выше при 2 и более нарушенных тестов для диагностики КАН [1].

В нашей работе для выявления КАН мы использовали сочетание результатов 3 кардиоваскулярных тестов, показателя суточной вариабельности ритма (СВВР) и длительность интервала QT. Из существующих кардиоваскулярных тестов, использованные нами проба с глубоким дыханием, проба Вальсаль-

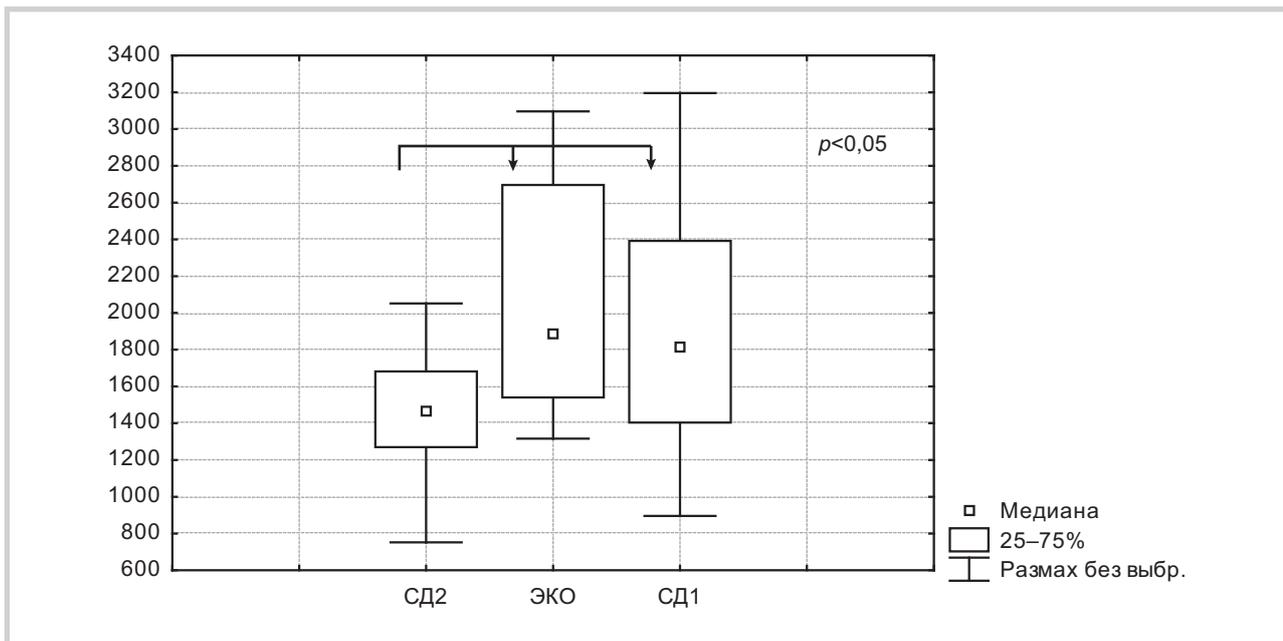


Рис. 1. Показатель средневзвешенной вариации ритмограммы (СВВР) у подростков с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) и сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

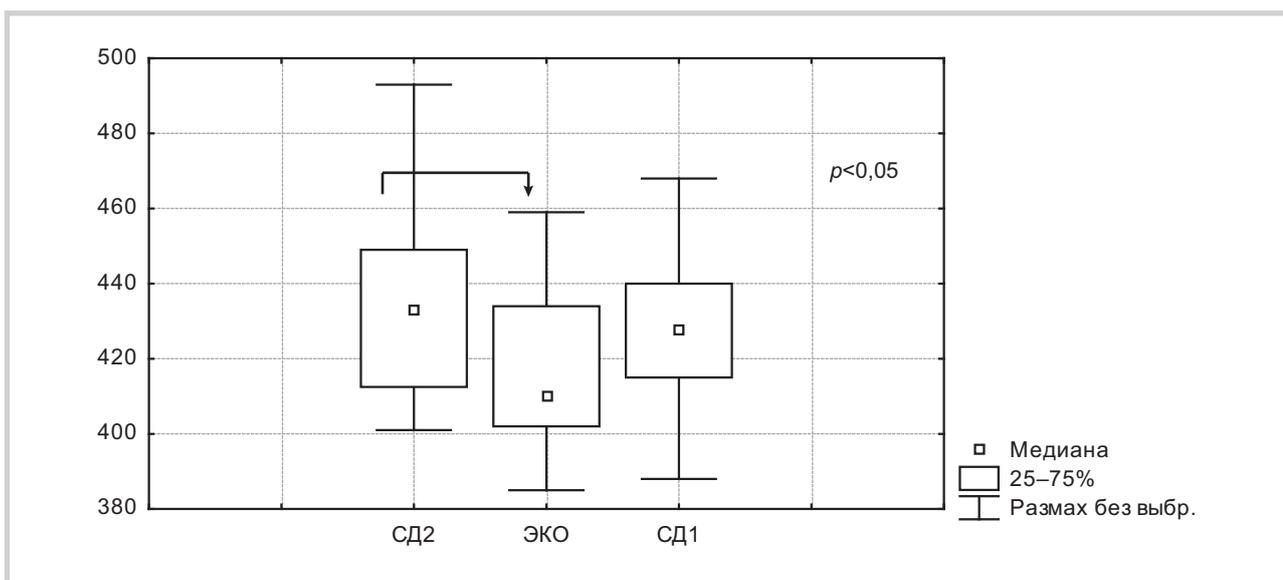


Рис. 2. Длительность QTc у подростков с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), экзогенно-конституциональным ожирением (ЭКО) и сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

вы, проба 30:15 в сочетании с ортостатической пробой и пробой с изометрической нагрузкой являются золотым стандартом для выявления КАН [13].

Показатель СВВР использовался нами в связи с его преимуществом по отношению к таким стандартным показателям СВР, как SDNN, SDANN, RMSSD. Недостаток этих методов заключается в

пренебрежении зависимостью синусовой аритмии от ЧСС, что является важным свойством вариабельности синусового ритма [4]. При расчете СВВР учитываются вариации коротких участков ритмограммы в зависимости от ЧСС. Основное преимущество СВВР по сравнению с традиционными параметрами ВРС состоит в том, что можно эффек-

тивно оценивать динамику ВРС отдельно взятого пациента и сопоставлять ее с его функциональным состоянием [4].

Удлинение интервала QT считается одним из факторов, приводящих к внезапной сердечной смерти у пациентов с КАН [14]. Интервал QT отражает общую продолжительность желудочковой де- и реполяризации. Основная угроза удлинения интервала QT заключается в повышении частоты возникновения желудочковой аритмии. Широко изучена взаимосвязь удлиненного QT с синдромом внезапной детской смерти, ишемической болезнью сердца, а также повышенным риском смерти у взрослых пациентов с СД2 [15–17]. У значительной части детей и подростков с СД1 отмечается удлинение интервала QT [18].

Более высокая распространенность КАН у подростков с СД2 по сравнению со сверстниками с СД1 может объясняться невозможностью точного установления длительности СД2 и предшествующей ему гипергликемии, так как не исключен длительный скрытый период заболевания; при СД1 манифестация заболевания в подавляющем большинстве случаев возникает остро. Кроме того, СД2 ассоциирован с другими составляющими метаболического синдрома, такими как артериальная гипертензия и дислипидемия. По данным ряда авторов [10, 19, 20], артериальная гипертензия и дислипидемия негативно влияют на развитие диабетической нейропатии и, в частности, КАН.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что КАН и снижение ВРС у подростков с СД2 положительно коррелируются с длительностью СД, возрастом и степенью метаболического контроля. Нами не выявлено ассоциации КАН, СВВР, длительности интервала QTс с выраженностью ожирения и инсулинорезистентности в группе с СД2. У подростков с ЭКО КАН не определялась, а показатели ВРС были достоверно выше при меньшей длительности QTс, чем у их сверстников с СД2.

Медиана уровня HbA_{1c} у подростков с СД2 и КАН составила 8,15% (7–8,9), тогда как у пациентов без КАН — 6,5% (5,8–7,9). Таким образом, рекомендации Европейского общества по изучению СД у детей и подростков [21] в отношении использования уровня $HbA_{1c} < 7\%$ в качестве целевого при СД2 являются оправданным в плане снижения риска развития КАН.

Наши данные о высокой распространенности микроальбуминурии и дистальной диабетической полинейропатии у подростков с СД2 уже на ранних стадиях заболевания согласуются с данными литературы. Так, частота микроальбуминурии в дебюте заболевания составляет 6,3–22% [22–24], через 3–10 лет от манифестации — 9,6–72% [22–29]; диабетическая нейропатия может выявляться сразу

после постановки диагноза СД [30], а распространенность ее при длительности СД2 до 8 лет составляет 25,7–27% [24, 31].

Нами выявлена положительная корреляция КАН с дистальной сенсорной нейропатией. Это подтверждается данными литературы [20] о взаимосвязи КАН с диабетической нейропатией как при СД1, так и при СД2.

Результаты нашей работы свидетельствуют о высокой частоте субклинической стадии КАН, снижении суточной ВРС и большей длительности интервала QT у подростков с СД2, чем у их сверстников с СД1 и ЭКО. Важное значение этому обстоятельству придает тот факт, что основной причиной смерти пациентов с СД2 являются заболевания сердечно-сосудистой системы [32]. Кроме того, у взрослых пациентов с СД2 и КАН риск смерти выше, чем у пациентов без КАН [33, 34].

Возможно, раннее выявление субклинической стадии КАН у подростков с СД2 поможет контролировать ее прогрессирование. Учитывая связь КАН со степенью гликемического контроля, стабилизация и улучшение гликемии является обязательной терапевтической тактикой при выявлении КАН. Кроме того, при наличии КАН необходимо обследование для выявления и лечения других сопутствующих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (таких как артериальная гипертензия, дислипидемия и ожирение) [35, 36]. К сожалению, на сегодняшний момент эффективность и безопасность медикаментозной терапии в стабилизации или улучшении КАН однозначно не доказана. Предлагается использование препаратов альфа-липоевой кислоты, витаминов группы В, витамина Е, ингибиторов АПФ, блокаторов альдостерона, метформина, блокаторов кальциевых каналов [34].

Выводы

1. Распространенность субклинической стадии КАН у подростков с СД2 составляет 29,2% при длительности заболевания до 5 лет, что достоверно выше, чем у подростков с СД1 (10%).
2. Выявлена положительная корреляция между наличием КАН и длительностью СД, уровнем HbA_{1c} , возрастом и периферической нейропатией.
3. Суточная вариабельность ритма сердца у подростков с СД2 ниже, а длительность интервала QTс больше, чем у их сверстников с СД1 и ЭКО. Отмечена положительная корреляция между снижением вариабельности ритма сердца у подростков с СД2 и длительностью СД, уровнем HbA_{1c} и возрастом.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.А. Еремينا, Д.Н. Лаптев, Л.И. Зильберман

Сбор и обработка материала — И.А. Еремина, Д.Н. Лаптев, Л.И. Зильберман, И.А. Дубинина, О.С. Щеглова

Статистическая обработка данных — И.А. Еремина

Написание текста — И.А. Еремина, Д.Н. Лаптев

Редактирование — Т.Л. Кураева

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- 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):1895–1901. doi: 10.2337/diacare.26.6.1895
- Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5(1):17–39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1553–1579. doi: 10.2337/diacare.26.6.1895
- Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. — М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2010. 319 с. [Ryabykina GV, Sobolev AV. Kholterovskoe i bifunktsional'noe monitorirovanie EKG i arterial'nogo davleniya. Moscow: MEDPRAKTIKA-M; 2010. 319p.]
- Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций, председатель Макаров Л.М. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. // Российский кардиологический журнал. — 2014. — №2. — С. 6-71. [National russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology* 2014;(2):6-71.]
- O'Brien IA, O'Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Heart*. 1986;55(4):348-54. doi: 10.1136/hrt.55.4.348
- Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, Chiarelli F. New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(6):811-8. doi: 10.1530/eje-09-0710
- Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, et al. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*. 2001;11(2):99-108. doi: 10.1007/bf02322053
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998 Apr;41(4):416-423.
- Kempler P, Tesfaye S, Chaturvedi N, Stevens LK, Webb DJ, Eaton S, et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetic Medicine*. 2002;19(11):900-909. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00821.x
- Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, et al. Assessment of Cardiovascular Autonomic Function: Age-related Normal Ranges and Reproducibility of Spectral Analysis, Vector Analysis, and Standard Tests of Heart Rate Variation and Blood Pressure Responses. *Diabetic Medicine*. 1992;9(2):166-175. doi: 10.1111/j.1464-5491.1992.tb01754.x
- O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Quarterly Journal of Medicine*. 1991 Jun;79(290):495-502.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011;27(7):639-653. doi: 10.1002/dmrr.1239
- Veglio M, Borra M, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications. The EURODIAB IDDM Complication Study Group. *Diabetologia*. 1999;42(1):68-75. doi: 10.1007/s001250051115
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, Austoni P, Bosi G, Giorgetti R, et al. Prolongation of the QT Interval and the Sudden Infant Death Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(24):1709-1714. doi: 10.1056/nejm199806113382401
- de Bruyne M. Prolonged QT interval predicts cardiac and all-cause mortality in the elderly The Rotterdam Study. *European Heart Journal*. 1999;20(4):278-284. doi: 10.1053/euhj.1998.1276
- Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000;23(2):241-247. doi: 10.2337/diacare.23.2.24
- Рябыкина Г.В., Лаптев Д.Н., Соболев А.В., Сеид-Гуссейнов А.А., Волков И.Э. Исследование интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа, при холтеровском мониторировании ЭКГ. // Сахарный диабет. — 2007. — №2. — С. 19-23. [Ryabykina GV, Laptev DN, Sobolev AV, Seid-Gusseyinov AA, Volkov IE. Issledovanie intervala QTu detey i podrostkov, bol'nykh sakharnymdiabetom 1 tipa, pri kholterovskom monitorirovanii EKG. *Diabetes mellitus*. 2007;(2):19-23.] doi: 10.14341/2072-0351-5791
- Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AAF, Feldman EL. Elevated Triglycerides Correlate With Progression of Diabetic Neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(7):1634-1640. doi: 10.2337/db08-1771
- Voulgari C, Psallas M, Kokkinos A, Argiana V, Katsilambros N, Tentolouris N. The association between cardiac autonomic neuropathy with metabolic and other factors in subjects with type 1 and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2011;25(3):159-167. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2010.06.001
- Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(5):512-526. doi: 10.1111/j.1399-5448.2008.00429.x
- McGrath NM, Parker GN, Dawson P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1999;43(3):205-209. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00003-0
- Eppens MC. Prevalence of Diabetes Complications in Adolescents With Type 2 Compared With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1300-1306. doi: 10.2337/dc05-2470
- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained Effect of Intensive Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus on Development and Progression of Dia-

- betic Nephropathy. *JAMA*. 2003;290(16):2159. doi: 10.1001/jama.290.16.2159
25. Scott A, Toomath R, Bouchier D, Bruce R, Crook N, Carroll D, et al. First national audit of the outcomes of care in young people with diabetes in New Zealand: high prevalence of nephropathy in Maori and Pacific Islanders. *New Zealand Medical Journal*. 2006;119(1235):U2015.
 26. Yoo EG, Choi IK, Kim DH. Prevalence of Microalbuminuria in Young Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2004;17(10). doi: 10.1515/jpem.2004.17.10.1423
 27. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Watanabe C, Takaike H, Miura J, et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients. Risk analysis. *Diabetes Care*. 1998;21(7):1080-1085. doi: 10.2337/diacare.21.7.1080
 28. Ettinger LM, Freeman K, DiMartino-Nardi JR, Flynn JT. Microalbuminuria and Abnormal Ambulatory Blood Pressure in Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. *The Journal of Pediatrics*. 2005;147(1):67-73. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.02.003
 29. Karabouta Z, Barnett S, Shield JPH, Ryan FJ, Crowne EC. Peripheral neuropathy is an early complication of type 2 diabetes in adolescence. *Pediatric Diabetes*. 2008;9(2):110-114. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00339.x
 30. Jaiswal M, Lauer A, Martin CL, Bell RA, Divers J, Dabelea D, et al. Peripheral Neuropathy in Adolescents and Young Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes From the SEARCH for Diabetes in Youth Follow-up Cohort: A pilot study. *Diabetes Care*. 2013;36(12):3903-3908. doi: 10.2337/dc13-1213
 31. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular Autonomic Neuropathy Due to Diabetes Mellitus: Clinical Manifestations, Consequences, and Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(10):5896-5903. doi: 10.1210/jc.2005-0754
 32. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(5):383-393. doi: 10.1056/NEJMoa021778
 33. Istenes I, Keresztes K, Hermnyi Z, Putz Z, Vargha P, Gandhi R, et al. Relationship between autonomic neuropathy and hypertension: are we underestimating the problem? *Diabetic Medicine*. 2008;25(7):863-866. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02458.x