

DOI: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.309

Чинники ризику кардіальної автономної нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

О.А. Степура,
Б.М. Маньковський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Державна наукова установа «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»

Резюме. Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є одним із життєво небезпечних ускладнень цукрового діабету (ЦД), збільшуючи смертність пацієнтів із ЦД, кардіоваскулярну захворюваність та частоту хронічної хвороби нирок. **Метою** даного дослідження було вивчення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД2 і чинників її розвитку в цієї категорії хворих. **Матеріали та методи.** Обстежено 127 пацієнтів із ЦД2, серед них 76 жінок і 51 чоловік. Діагноз КАН встановлювали на підставі результатів дослідження варіативності серцевого ритму (інтервалів R-R на електрокардіограмі) з використанням 5 кардіоваскулярних тестів за D. Ewing і програмного модуля «Полі-Спектр-Ритм.NET». Діагноз КАН встановлювали в пацієнтів, які мали 2 позитивні проби із 5, а виражену КАН констатували у випадках 3 і більше позитивних проб. **Результати та їх обговорення.** КАН діагностовано в 81,9% випадків серед обстежених із ЦД2, виражену КАН — у 55,1%. Знайдено залежність між ризиком розвитку КАН і віком пацієнтів та тривалістю діабету, підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), зниженою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) і, відповідно, наявністю діабетичної нефропатії, підвищеним показником діастолічного артеріального тиску та наявністю артеріальної гіпертензії й більшим обводом талії. **Висновок.** КАН є частим ускладненням ЦД2, у розвитку якого важливу роль відіграють такі чинники, як вік пацієнтів і тривалість діабету, підвищена маса тіла, знижена швидкість клубочкової фільтрації, артеріальна гіпертензія, що слід врахувати у лікуванні цих пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, кардіальна автономна нейропатія, кардіоваскулярні тести, варіативність серцевого ритму.

Кардіальна автономна нейропатія (КАН) є одним із життєво небезпечних ускладнень цукрового діабету (ЦД), збільшуючи смертність пацієнтів із ЦД, кардіоваскулярну за-

хворюваність та частоту хронічної хвороби нирок [1]. Є свідчення, що частота макро-васкулярних ускладнень і кардіоваскулярна захворюваність серед пацієнтів із ЦД 2-го типу (ЦД2) значно перевищують аналогічні показники для пацієнтів із ЦД 1-го типу (ЦД1) [2].

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

Проблема в тому, що найчастіше КАН залишається не діагностованою. Важливим є виділення серед пацієнтів із ЦД груп ризику розвитку КАН.

КАН є діагнозом «виключення» — лише після детального аналізу даних анамнезу, результатів обстеження пацієнта, виключення «органічного» ураження серця та проведення кардіоваскулярних тестів (КВТ) можна виставити діагноз КАН.

За даними різних авторів, розповсюдженість КАН дуже варіює: від 17-66% у пацієнтів із ЦД1 до 31-73% серед хворих на ЦД2 [3]. Такі розбіжності обумовлено варіаціями критеріїв встановлення діагнозу та методів дослідження, а також популяційними особливостями кожної країни. Серед чинників ризику виникнення КАН за ЦД2 у літературі описано тривалість ЦД, якість глікемічного контролю, наявність мікросудинних ускладнень і кардіоваскулярних чинників ризику [4]. Вражаються обидва відділи автономної нервової системи (АНС), призводячи до автономного дисбалансу та подовження інтервалу QT, що може призвести до фатальних аритмій і раптової зупинки серця у пацієнтів із ЦД.

Клінічними проявами КАН є тахікардія у стані спокою, ортостатична гіпотензія, знижена толерантність до фізичних навантажень, асимптоматична («німа») ішемія міокарда та безбольові форми інфаркту міокарда, зміни в регуляції артеріального тиску — недостатнє зниження в нічний час (non-dipper) або виражений підйом артеріального тиску (АТ) у нічний час (night-picker) [5].

Метою даного дослідження було вивчення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД2 і чинники її розвитку в цієї категорії хворих.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Критеріями включення пацієнтів до дослідження були: наявність ЦД2 і підписана інформована згода пацієнта. До дослідження не включали хворих із наявністю порушень серцевого ритму, таких як миготлива аритмія, часті екстрасистолії, наявність штучного водія ритму, тяжка ретинопатія.

Перед проведенням кардіоваскулярного тестування пацієнти не приймали ліків, які впливають на АТ і частоту серцевих скорочень (ЧСС),

не курили, не споживали кави та чаю, а також у пацієнтів не було надмірних фізичних навантажень протягом доби. Для виключення впливу циркадіанних ритмів обстеження проводили зранку, в теплом та сухому приміщенні з температурою 22-24°C.

Тестування проводили з використанням 5 кардіоваскулярних тестів (КВТ) за D. Ewing і програмного методу «Полі-Спектр-ритм. NET» [6]. У цій програмі за допомогою короткочасного запису електрокардіограми (ЕКГ) досліджували варіативність серцевого ритму (BCP), наявність і ступінь ураження симпатичної та парасимпатичної автономної нервової системи. Оцінку тестів проводили як у коефіцієнтах проб, так і в балах, де 2 бали — проба абнормальна, максимальна кількість балів для всіх проб — 10 балів. У пацієнтів із 2 абнормальними пробами із 5 КВТ виставляли діагноз КАН, із 3 і більше — констатували виражену КАН [8].

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за допомогою MDRD-формули.

Обстежено 127 пацієнтів з ЦД2. Детальну характеристику обстежених наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (M±m)

Показник	Значення
Стать, чоловіки/жінки, %	40,2/59,8
Тривалість ЦД, роки	9,37±0,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	31,13±0,42
Вік пацієнтів, роки	62,66±0,62
Глікований гемоглобін, %	8,27±0,13%
Обвід талії, см	101,98±1,23
ШКФ, мл/хв.	77,34±1,34
САТ, мм рт. ст.	145±2,14
ДАТ, мм рт. ст.	83,42±1,29
Глікемія натще, ммоль/л	9,6±0,66
Холестерин, ммоль/л	5,46±0,1
Тригліцериди, ммоль/л	2,47±0,14
Ретинопатія, %	20,5
Полінейропатія, %	63,8
ХХН, ШКФ>60 мл/хв., %	73,2
ХХН, ШКФ<60 мл/хв., %	3,1
Артеріальна гіпертензія, %	81,9
Цукрознижувальна терапія, %	27,6
інсулін	55,9
таблетовані препарати	13,4
комбінована терапія (інсулін+таблетовані препарати)	3,1
дієтотерапія	

Примітка: ХХН — хронічна хвороба нирок, САТ- систолічний артеріальний тиск, ДАТ- діастолічний артеріальний тиск.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програми SPSS, версія 23.0 для Windows, дані вважали значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

КАН діагностовано у 81,9% випадків серед пацієнтів і ЦД2, виражену КАН – у 55,1%. Середні показники оцінки КВТ наведено в **таблиці 2**.

У пацієнтів із ЦД2 виявлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю вираженої КАН і ШКФ – B (95% CI)=7,01(1,78/12,24), $p < 0,05$, індексом маси тіла – B (95% CI)=1,69(0,02/3,36); $p < 0,05$ і наявністю артеріальної гіпертензії – B (95% CI)=0,14(0,02/0,25); $p < 0,05$. Знайдено негативний кореляційний зв'язок між наявністю вираженої КАН і віком пацієнтів – B (95% CI)= -2,66(-5,11/-0,22); $p < 0,05$, тривалістю ЦД2 – B (95% CI)= -2,59(-4,65/-0,52); $p < 0,05$, ДАТ – B (95% CI)= -5,07(-10,12/-0,034); $p < 0,05$ і наявністю у пацієнтів ДН – B (95% CI)= -0,07(-0,12/-0,023); $p < 0,05$. Встановлено негативний взаємозв'язок суми балів всіх проб КВТ із ШКФ – B (95% CI)= -2,58(-4,19/-0,96); $p < 0,05$ (**рис. 1**), із ДН B (95% CI)= -0,07(-0,12/-0,023); $p < 0,05$, з обводом талії – B (95% CI)= -1,79(-3,32/-0,27); $p < 0,05$,

Таблиця 2. Показники кардіоваскулярних тестів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ($M \pm m$)

Показник	Значення
Сума балів всіх КВТ	5,91 \pm 0,14
Коефіцієнт R-R, (проба з глибоким диханням)	1,17 \pm 0,01
Коефіцієнт 30:15, (ортостатична проба)	1,49 \pm 0,15
Коефіцієнт Вальсальви, (проба Вальсальви)	2,07 \pm 0,28
Зниження САТ, (ортостатична проба)	1,8 \pm 0,89
Приріст ДАТ, (проба з ізометричним скороченням)	7,47 \pm 0,61

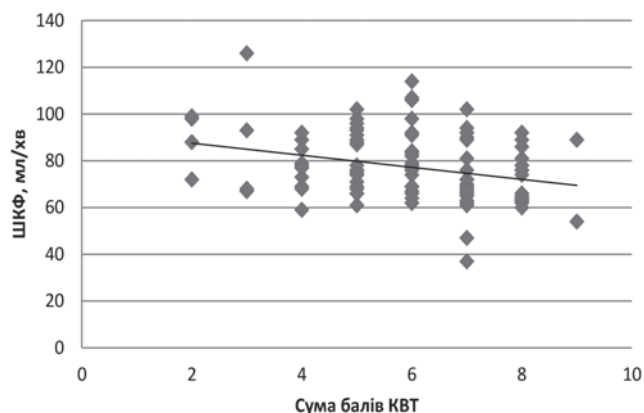


Рис. 1. Взаємозв'язок суми балів КВТ і швидкості клубочкової фільтрації.

індексом маси тіла – B (95% CI)= -0,6(-1,13/-0,07); $p < 0,05$ (**рис. 2**).

У 10-річному проспективному, спостережному дослідженні показано, що в пацієнтів з ранніми ознаками КАН у 2,62 раза було збільшено частоту виникнення ХХН, ніж у пацієнти з нормальною вегетативною функцією, а також пацієнти з вираженою КАН мали швидшу динаміку зниження ШКФ порівняно з відповідним показником інших груп [9]. Є дані про наявність взаємозв'язку КАН із мікроальбумінурією в хворих на ЦД2 [10, 11].

У літературі немає єдиної думки стосовно ролі ожиріння в розвитку КАН. Деякі автори стверджують, що центральне ожиріння є чинником ризику виникнення КАН [12, 16]. Нещодавно з'явилися дані, що у здорових чоловіків з ожирінням уражено лише симпатичний відділ автономної нервової системи, а функція парасимпатичного відділу не відрізнялась від такої в здоровій групі контролю [13]. Є наукові праці, які відображають вплив ожиріння на автономну нервову систему за рахунок активації симпатичного та зниження активності парасимпатичного її відділів [14].

Також є багато праць і масштабних досліджень зв'язку КАН із віком пацієнта та тривалістю ЦД як 1-го, так і 2-го типу. У дослідженні DCCT/EDIC показано підвищення розповсюдженості КАН серед пацієнтів із ЦД1 від 9% на момент закриття DCCT до 31% на початок EDIC. Учасники цього дослідження з КАН були старшими, мали більшу тривалість ЦД1, вищі показники САТ і ДАТ, холестерину і ТГ, співвідношення альбумін-креатинін, ніж пацієнти без цього ускладнення. У пацієнтів із КАН частіше виявляли кардіоваскулярні захворювання в дослідженні EDIC [15].

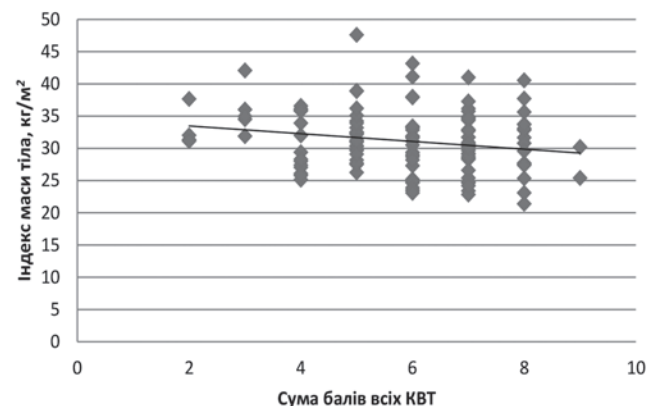


Рис. 2. Взаємозв'язок суми балів КВТ та індексу маси тіла.

Оригінальні дослідження

У дослідженні, де було показано роль центрального ожиріння як чинника ризику виникнення КАН, описано також розповсюдженість автономної дисфункції та дистальної полінейропатії серед пацієнтів із предіабетом і вперше діагностованим ЦД2, доведено роль віку пацієнтів, постпрандіальної глікемії, ДАТ та інтервалу QT у виникненні цього ускладнення [16].

У даному дослідженні вивчено такі чинники ризику розвитку КАН за ЦД2, як вік пацієнтів і тривалість діабету, індекс маси тіла, ШКФ і, відповідно, наявність ДН, показники ДАТ і наявність артеріальної гіпертензії.

Цікаво, що ми не отримали зв'язку ризику розвитку КАН із показниками глікемічного контролю — рівнем глікованого гемоглобіну та глікемією натще, з мікрovasкулярними ускладненнями — ретинопатією, дистальною полінейропатією. Можна припустити, що в патогенезі КАН задіяно комплексний, тривалий, мультифакторний вплив різних чинників нейронального ушкодження саме автономної нервової системи. З огляду на останні дані масштабного дослідження STENO-2, яке також підкреслило відмінності патогенезу соматичної й автономної нейропатії, у пацієнтів із ЦД2 і КАН необхідно приділяти увагу корекції кардіоваскулярних чинників ризику, що зможе призупинити прогресування автономної нейропатії та полегшити симптоматичні прояви цього грізного ускладнення, а отже, зменшити смертність пацієнтів [17].

Висновок

КАН є частим ускладненням ЦД2, у розвитку якого важливу роль відіграють такі чинники, як вік пацієнтів і тривалість діабету, підвищена маса тіла, знижена швидкість клубочкової фільтрації, артеріальна гіпертензія, що слід врахувати у лікуванні цих пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Yun J-S, Cha S-A, Ahn Y-B, Park Y-M, Ko S-H. Progression of cardiovascular neuropathy and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug;17:109.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes/Metabolism research and reviews*. 2011 Oct; 27(7):639-53.
3. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Oct 6;10:419-34.
4. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018 Jan;9(1):1-24.
5. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes*. 2015Feb;6(1):80-91.
6. Tesfaye S, Boulton AJ. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010Oct;33(10):2285-93.
7. Михайлов ВМ. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Изд-во второе, перераб. и доп: Иван. гос. мед. академии.— 2001:42-57. (Mikhailov VM. Heart rate variability: practical experience. Izd-vo vtoroye, pererab. i dop: Ivan. gos. med. akademii.— 2001:42-57).
8. Pop-Busui R, Boulton A. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):136-54.
9. Yun JS, Ahn YB, Song KH, Yoo KD, Kim HW, Park YM, et al. The association between abnormal heart rate variability and new onset of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: a ten-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Apr;108(1):31-7.
10. Moran A, Palmas W, Field L. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Apr;27(4):972-7.
11. Fleisher J, Yderstraede K, Gulichsen E, Jakobsen PE, Lervang HH, Eldrup E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J Diabetes Sci Technol*. 2014 Jul;8(4):874-80.
12. Zoppi G, Cacciatori V. Prevalence of autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the VERONA newly diagnosed type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care*. 2015 Aug; 38(8):1487-93.
13. Das D, Mondal H. Evaluation of cardiac autonomic function in overweight male: a cross sectional study. *Adv Hum Biol*. 2017 Jan;7(1):23-6.
14. Yadav RL, Yadav PK, Islam MN, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration — a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:57-64.
15. Pop-Busui R, Martin C, Herman WH, Braffett BH. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017Jan;40:94-100.
16. Dimova R, Tankova T, Guerguelcheva V, Tournev I, Chakarova N, Grozeva G, et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017 Mar;31(3):537-43.
17. Gade P, Oellgaard J. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the STENO-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov; 59(11):2298-307.

(Надійшла до редакції 19.11.2018 р.)

Факторы риска развития кардиальной автономной нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Е.А. Степура, Б.Н. Маньковский

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

Государственное научное учреждение «Центр инновационных медицинских технологий Национальной академии наук Украины»

Резюме. Кардиальная автономная нейропатия (КАН) является одним из угрожающих жизни осложнений сахарного диабета (СД), увеличивая смертность пациентов, кардиоваскулярную заболеваемость и частоту хронической болезни почек. **Целью** данной работы было изучение факторов риска развития КАН у пациентов

с СД 2-го типа (СД2). **Материалы и методы.** Обследованы 127 пациентов с СД2, из них 76 женщин и 51 мужчина. Диагноз КАН устанавливали с помощью исследования variability сердечного ритма (интервалов R-R на электрокардиограмме) на основании 5 кардиоваскулярных тестов по D. Ewing и программного модуля «Поли-Спектр-Ритм.NET». Диагноз КАН выставляли пациентам, которые имели 2 положительные пробы из 5, а выраженной КАН — 3 и более положительные пробы. **Результаты.** КАН диагностировали в 81,9% случаев среди пациентов с СД2, выраженную КАН — в 55,1%. Найдена взаимосвязь между риском развития КАН и возрастом пациентов, длительностью СД2, повышенным индексом массы тела, сниженной скоростью клубочковой фильтрации и, соответственно, наличием диабетической нефропатии, повышенным показателем диастолического артериального давления, наличием артериальной гипертензии и увеличенной окружностью талии. **Вывод.** КАН — частое осложнение СД2, в развитии которого важную роль играют такие факторы, как возраст пациентов и длительность СД, повышенная масса тела, сниженная скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, что необходимо учитывать в лечении таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, кардиальная автономная нейропатия, кардиоваскулярные тесты, variability сердечного ритма.

Risk factors cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus

O.A. Stepura, B.N. Mankovsky

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Department of Diabetology

Center for Innovative Medical Technologies, Department of diagnosis and treatment metabolic diseases, Kyiv

Abstract. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is one of the life-threatening complications of diabetes mellitus (DM), increasing the mortality of patients with diabetes, cardiovascular morbidity and chronic kidney disease. The **aim** of this study was to investigate risk factors of CAN in patients with type 2 diabetes mellitus. **Materials and methods.** We examined 127 patients, 51 men and 76 women with type 2 DM. The diagnosis of CAN was performed by studying the heart rate variability (R-R intervals on the electrocardiogram) based on 5 cardiovascular tests for D. Ewing and the Poly-Spectrum-Rhythm.NET program module. The diagnosis of CAN was confirmed in patients who had 2 positive tests of 5 and a definite CAN — 3 and more positive of 5. The data analysis by SPSS statistical package version 23.0 for Windows. **Results.** CAN was diagnosed in 81,9% patients, definite CAN in 55,1% patients with type 2 DM. We found positive correlation between the definite CAN with glomerular filtration rate (OR=7,01, $p<0,05$) and body mass index (OR=1,69, $p<0,05$), negative correlation between the definite CAN with age (OR= -2,66, $p<0,05$), diabetes duration (OR= -2,59, $p<0,05$) and diastolic blood pressure (OR= -5,07, $p<0,05$). **Conclusion.** We found such risk factors for cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 DM as age, duration of diabetes, BMI, GFR, DBP, therefore presence of diabetic nephropathy and arterial hypertension. These data can suggest the pathogenetic role of the impairment of autonomic nervous system and somatic nervous damage are different.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, cardiovascular reflex tests, heart rate variability.