

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ДОБОВИЙ МОНІТОРИНГ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ: ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ (огляд літератури та власні дані)

Сергієнко В. О., Сегін В. Б., Сандурська С. Ю., Ажмі Самір, Сергієнко О. О.

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Системи управління біологічними ритмами є генетично опосередкованим базисом забезпечення оптимального фізіологічного функціонування клітин, тканин, органів і систем, що отримало відображення у наявності динамічних, частково ендогенних, ультракоротких (менше 20 годин), циркадних (20–28 годин) і більш тривалих ритмів [1, 2].

Відомо, що фізіологічний циркадний профіль артеріального тиску (АТ) характеризується зниженням показників АТ під час сну і підвищенням при пробудженні. Фізіологічним циркадним ритмам АТ властивий 24-годинний ритм, що виявляється збільшенням параметрів АТ вранці, незначним зниженням після прийому їжі та більш виразним вночі. Варіабельність параметрів АТ вночі характеризується зниженням показників АТ перед сном, базальним рівнем під час сну і підвищенням АТ перед пробудженням. За ступенем нічного зниження (СНЗ) АТ розрізняють наступні категорії: достатнє зниження АТ вночі (10–20 %) оцінюється як фізіологічне («dippers»); > 20 % — «over-dippers»; недостатнє зниження параметрів АТ вночі (< 10 %) — «non-dippers»; підвищення АТ вночі — «night-peakers» [3, 4]. Розподіл хворих на категорії «night-peakers», «non-dippers», «dippers» та «over-dippers» зумов-

лює необхідність аналізу особливостей впливу рівня активності пацієнта протягом дня, особливостей та відмінностей сну і/або положення тіла тощо. Однак особливості контролю ритму АТ охарактеризовані не так детально, як деякі інші, зокрема синтез та секреція гормонів ендокринними залозами [5]. Частково це пов'язано з короткою тривалістю запису АТ і недостатньою базою інформації про варіабельність фізіологічних коливань АТ, що утруднює з'ясування патофізіологічних змін мінливості АТ [4].

Цукровий діабет (ЦД) є широко визнаним еквівалентом ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [6]. Вважалось, що дотримання жорсткого контролю глікемії за ЦД може знизити цей ризик. Однак повідомляється, що ймовірність розвитку ССЗ є високою навіть ще за 15 років до верифікації дисбалансу вуглеводного обміну [7–9]; може спостерігатись у практично здорових людей, пацієнтів з надвагою і/або ожирінням, порушеним глюкозо-толерантним тестом (ГТТ) [10]. Отже, раннє виявлення за допомогою неінвазивних методів ризику приєднання ССЗ за ЦД 2 і 1 типів може сприяти оптимізації стратегії первинної профілактики.

Гіпертонічна хвороба вперше діагностується у 32 % пацієнтів із ЦД при амбула-

торному обстеженні, а при проведенні добового моніторингу АТ (ДМАТ) — додатково ще у 17%. Верифікація «прихованої» амбулаторної артеріальної гіпертонії (АГ) вказує на її особливе значення в «масках» гіпертонічної хвороби у хворих на ЦД. Крім того, висока поширеність категорії «non-dippers» за ЦД ($\approx 70\%$) може мати безпосереднє відношення до прогнозування смертності в цій та в інших когортах пацієнтів з гіпертонічною хворобою [11, 12]. Однак патофізіологічні механізми, що пов'язують порушення стану серцево-судинної автономної нервової системи і підвищену смертність внаслідок ССЗ за ЦД залишаються нез'ясованими.

Пригнічення біологічно опосередкованих процесів зниження показників АТ вночі («non-dippers») у хворих на ЦД 2 типу з гіпертонічною хворобою, а також фізіологічним АТ може сприяти високому ризику приєднання/прогресування мікро- і макросудинних ускладнень [13]. Повідомляється, що порушення циркадного ритму АТ, параметрів циркадного профілю АТ з формуванням «non-dippers» потребує проведення скринінгу щодо синдрому апное уві сні (особливо у випадках резистентних гіпертоній), а також постуральної гіпотонії — однієї з ознак діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) [13]. У хворих на ЦД з приєднанням і/або прогресуванням ДАНС часто спостерігається постпрандіальна гіпотонія (ще один важливий компонент 24-годинної мінливості АТ), яка може бути виявлена за допомогою добового моніторингу [14]. Зокрема, проведення ДМАТ у хворих на ЦД 2 типу з ДАНС виявило, що клінічні форми автономної нейропатії серця, важкий перебіг захворювання супроводжується приєднанням більш високих показників систолічного АТ (САТ) і пульсового АТ (ПАТ), особливо вночі і ранні ранкові години, наявністю більш високого відсотку пацієнтів із «non-dippers»-статусом [15].

Результати крос-секційних і проспективних досліджень дозволяють стверджувати, що приєднання/прогресування «non-dippers» у хворих з гіпертонічною хворобою і/або фізіологічним АТ сприяє більш різьному ураженню органів-мішеней (мозку, нирок, серця і кровоносних судин) в по-

рівнянні з «dippers» [16–18]. Вивчення взаємозв'язку потенційних факторів ризику ССЗ і порушень циркадного ритму АТ, особливостей ДМАТ і перебігу автономної нейропатії серця у хворих на ЦД виявило, що відсоток «non-dippers» пацієнтів становив 47,6 за ЦД 1 типу і 42,4% — ЦД 2 типу [Cardiac autonomic neuropathy, estimated, 2009]. Вважається, що «non-dippers» — це несприятлива модель 24-годинного циркадного ритму АТ, яка може сприяти збільшенню ризику гострих ССЗ у хворих на ЦД 2 типу з ДАНС, однак повідомляється, що автономна нейропатія серця, ймовірно, не є провідним чинником приєднання і/або прогресування картини недостатнього зниження АТ вночі за ЦД [15, 19]. Можливими причинами наявності категорії «non-dippers» у хворих на ЦД може бути ожиріння, обструктивне апное уві сні, діабетична нефропатія (ДНП), ортостатична гіпотонія, серцева недостатність і, ймовірно, більш виражена затримка ретенції Na^+ , що може послабити зменшення показників АТ під час сну і зумовлюється дисбалансом симпатичної регуляції, приєднанням і/або прогресуванням ДАНС. Зокрема, повідомляється, що ДАНС може супроводжуватись пригніченням змін АТ під час циркадних і активних/пасивних періодів доби [20]. Дійсно, у хворих на ЦД часто спостерігається гальмування зниження параметрів АТ під час сну вночі, а також протягом відносно короткого безперервного сну протягом дня. Отримані результати свідчать на користь припущення, що основною причиною розвитку недостатнього зниження АТ за ЦД може бути порушення моделі сну [20–23]. Відомо, що пацієнти з ЦД 2 типу більш схильні до приєднання/прогресування ніктурії (внаслідок посилення осмотичного діурезу), розвитку ДНП з наявністю дефектів концентрації сечі, обструктивного апное уві сні, інфекцій сечових шляхів, розвитку нейрогенного сечового міхура, зловживання сечогінними засобами, розвитку серцевої недостатності (з центральним розподілом об'єму рідини в положенні на спині), шлунково-кишкових розладів моторики із затримкою адсорбції рідини, гіпертрофії передміхурової залози, що зазвичай є спіль-

ним для хворих літнього і/або похилого віку [20–26].

Дисбаланс співвідношення діастолічного АТ (ДАТ) ніч/день у хворих на ЦД з фізіологічним АТ, тестами стандартних серцево-судинних рефлексів може бути зумовлений збільшенням швидкості клубочкової фільтрації та обсягу позаклітинної рідини [16]. Повідомляється, що відхилення у параметрах ДМАТ в хворих на ЦД 2 типу з ДАНС, зокрема недостатнє зменшення показників САТ в нічні години («non-dippers»), можливо, зумовлюється приєднанням діабетичної мікроальбумінурії. Висловлюється припущення, що ДАНС сприяє порушенню функцій нирок з одночасними змінами показників ДМАТ. Однак цілком ймовірно, що приєднання і/або прогресування ДАНС і/або мікроальбумінурії впливають на показники ДМАТ за допомогою різних біологічних механізмів [17, 26].

У рамках оцінки показників АТ день/ніч під час проведення ДМАТ доцільно розглянути можливість того, що абсолютні значення АТ вночі можуть бути більш значимими з прогностичної точки зору, ніж відносне зниження екскурсії параметрів АТ день/ніч. Результати ряду досліджень в хворих на гіпертонічну хворобу, а також у пацієнтів із ЦД 2 типу свідчать на користь цього припущення [14]. Фактори, що впливають на пригнічення зниження АТ вночі за ЦД не повністю зрозумілі і, ймовірно, мають багатфакторне походження. Зокрема, збільшення об'єму позаклітинної рідини і затримка ретенції Na^+ , що часто верифікується у хворих на ЦД, можуть призвести до збільшення об'єму внутрішньосудинної рідини вночі; вегетативної дисфункції, розвитку симпатико-парасимпатичного дисбалансу; формування патофізіологічних циркадних моделей АТ; прогресування ССЗ з відповідним пригніченням активності пресорних систем регулювання АТ у нічний час і формуванням більш високих рівнів АТ під час сну. Недостатнє зниження АТ вночі, яке тісно пов'язане з різними типами вегетативної дисфункції, може бути незалежним чинником ризику розвитку клінічних форм ССЗ. Дисбаланс регуляції судинної барорефлекторної активності у бік зниження зна-

чень АТ, що опосередковано впливом центральних механізмів регуляції АТ і сприяє формуванню категорії «non-dippers» [27, 28].

Сплощення і, що більш важливо, інверсія профілю АТ день/ніч («night-peakers») може бути маркером хронічних судинних ускладнень ЦД [29]. Зокрема, у хворих на ЦД 1 і 2 типу виявлено зв'язок між негативним значенням ступеня нічного зниження АТ і ураженням нирок, зокрема приєднанням мікроальбумінурії [29]. Результати деяких досліджень дозволяють висловити припущення, що збільшення параметрів САТ під час сну в пацієнтів з ЦД 2 і 1 типу передує розвитку мікроальбумінурії [30]. Отже, зміни параметрів АТ вночі доцільно інтерпретувати як чинник чи, принаймні, маркер порушення функціонально-структурного стану нирок, а не їх наслідків. Приєднання і/або прогресування недостатнього ступеня нічного зниження АТ корелює із збільшенням загальної смертності, однак результати досліджень у хворих на ЦД в даному відношенні обмежені. Недостатній ступінь нічного зниження АТ може зумовлюватись порушеннями процесів екскреції сечі. Зокрема показано, що темпи зниження кліренсу креатиніну в хворих на ЦД 2 типу з картиною «non-dippers» вищі, ніж у категорії «dippers» [28]. Крім того, вважається, що підвищення показників АТ зранку, яке часто зустрічається у хворих на ЦД, є предиктором приєднання і/або прогресування ДНП [25]. Порушення циркадного ритму симпатико-парасимпатичної активності у хворих на ЦД 2 типу категорії «non-dippers» може зумовлюватись збільшенням показників САТ і ДАТ протягом дня, а також зменшенням рівня САТ і ДАТ вночі [16]. Повідомляється, що параметри ПАТ достовірно підвищені у хворих на ЦД 2 типу з порушеними результатами декількох або навіть одного вегетативних тестів (дисфункцією вегетативної нервової системи (ВНС)), або високим ризиком розвитку ІХС / інсульту, а САТ — у пацієнтів з високим ризиком приєднання ІХС [19]. Отже, верифікація змінених показників ПАТ за результатами ДМАТ може трактуватись як один з провідних чинників ризику приєднання ДАНС і / або ІХС.

Проведення ДМАТ надає можливість отримати динамічну інформацію не тільки щодо показників САТ, ДАТ і частоти серцевих скорочень (ЧСС) протягом доби, але й оцінити параметри варіабельності серцевого ритму (ВСР) шляхом обчислення стандартного відхилення середніх показників серцевого ритму протягом дня, а також дня/ночі. Зокрема показано, що ступінь коливання ЧСС протягом доби знижується за діабетичної нейропатії, особливо в нічний час [29].

ДМАТ також надає інформацію про деякі інші особливості мінливості АТ, зокрема про варіабельність АТ (стандартне відхилення середніх показників 24-годинного значення АТ день/ніч). Повідомляється, що порушення варіабельності циркадних ритмів АТ є потенційним чинником ризику мікро- і макросудинних ускладнень ЦД [28]. Результати обстеження 80 хворих на ЦД 2 типу виявили, що гемодинамічні порушення, зокрема підвищення ПАТ, згладження кривих добових коливань АТ достовірно корелюють з приєднанням і/або прогресуванням діабетичних мікро- і макросудинних ускладнень [19]. Однак показано, що співвідношення САТ день/ніч не змінюється в залежності від наявності або відсутності порушень показників тестів стандартних серцево-судинних рефлексів [28]. Параметри варіабельності АТ часто підвищуються за ЦД, приєднанні і/або прогресуванні ДАНС, що може бути ознакою значної втрати автономного контролю над станом судинної циркуляції, підвищення жорсткості стінки артерій, незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень ЦД. Виявлені зміни пов'язують з пригніченням функціонального стану барорефлекторної активності стінок артерій [31].

На підставі аналізу результатів ДМАТ у пацієнтів з предіабетом повідомляється, що порушення ГТТ корелює з більш вираженою амплітудою коливань циркадного профілю АТ і, відповідно, високою ймовірністю виникнення циркадної гіперамплітуди напруги АТ, одного з патофізіологічних циклів АТ [4]. Спостерігається взаємозв'язок між патофізіологічними змінами структури циркадного АТ і достовірно більш високи-

ми значеннями індексу маси лівого шлуночка (ЛШ) — маркера підвищеного ризику ССЗ [32].

Порівняльний аналіз результатів ДМАТ-1 і ДМАТ-2 (первинного і обстеження через 2,6 років) у хворих на ЦД 2 типу виявив наявність категорії «night-peakers» у 53% пацієнтів (більш високих показників САТ і/або ДАТ вночі, ніж САТ і/або ДАТ протягом дня). Результати багатовимірного аналізу дозволили припустити, що негативне значення ступеня нічного зниження АТ може бути предиктором інсульту в хворих з ГХ [28]; незалежним предиктором приєднання ССЗ в хворих на ЦД 2 типу. При цьому розвиток гострих ССЗ (інфаркт міокарда, інсульт або летальні наслідки) спостерігався тільки у пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертонією. Повідомляється також, що приєднання і/або прогресування ДНП супроводжується більш частою верифікацією категорії «night-peakers», ніж «dippers». Однак проведення аналізу Кокса виявило, що збільшення параметрів САТ вночі є більш потужним чинником підвищеного ризику приєднання ССЗ [28].

Повідомляється, що стан мінливості «non-dippers» в хворих на ЦД 2 типу менший ніж у пацієнтів з фізіологічним ГТТ. З іншого боку, згідно результатів ДМАТ-1 і ДМАТ-2 наявність негативного значення ступеня нічного зниження АТ корелює з підвищеним ризиком приєднання ССЗ. Зокрема, збільшення показників САТ вночі ≥ 10 мм рт. ст. супроводжується збільшенням (на 35%) ризику гострих ускладнень ССЗ (незалежно від наявності/відсутності статусу «dippers»/«non-dippers») [28]. Отримані результати підтверджуються результатами 11-річного спостереження, які виявили, що верифікація збільшення показників АТ вночі має більш велику прогностичну цінність (ніж зміни АТ протягом дня) щодо ризику смертності внаслідок гострих ускладнень ССЗ [33].

Аналіз результатів 7-добового моніторингу АТ дозволяє охарактеризувати патофізіологічні зміни мінливості показників серцевого ритму, надлишкового ПАТ, циркадних гіперамплітуд напруги АТ, порушення судинного дотримання і/або непарних цир-

кадних коливань АТ, які можуть бути незалежними чинниками ризику ССЗ та інсульту, в тому числі у практично здорових людей [4]. Повідомляється, що хронобіологічно-інтерпретований 7-добовий моніторинг АТ не виявив жодних відхилень у пацієнтів з фізіологічним ГТТ, а порушення ГТТ супроводжувались статистично достовірно більш високою частотою збільшення показників середнього АТ (MESOR-гіпертонії), ПАТ і /або циркадних гіперамплітуд напруги АТ. Дисбаланс циркадної варіабельності у хворих з предіабетичним статусом можна пояснити наявністю підвищеного ризику приєднання ССЗ. Отримані результати є базисом для проведення досліджень з метою оцінки прогностичної цінності використання 7-добового моніторингу АТ в довгостроковій перспективі [4].

Збільшення параметрів ПАТ вважається сурогатним маркером жорсткості стінки артерій, а патофізіологічні зміни ПАТ протягом доби можуть бути незалежним предиктором судинних ускладнень ЦД [34]. Зокрема, в ряді перехресних досліджень показано, що у хворих на ЦД 2 і 1 типу спостерігається зв'язок між показниками жорсткості стінки артерій і автономною нейропатією, а зміни показників ПАТ і САТ під час проведення ДМАТ чітко корелюють з ангіографічно верифікованою кальцифікацією стінки коронарних артерій (в порівнянні з іншими чинниками ризику ССЗ) [35]. Проведення та аналіз результатів ДМАТ у хворих на ЦД 2 типу виявив, що у пацієнтів з недостатнім зниженням АТ вночі спостерігається взаємозв'язок між змінами показників ЧСС, ПАТ і підвищеною смертністю, особливо за наявності ІХС [36]. Можливими патофізіологічними механізмами виявлених порушень можуть бути домінування парасимпатичної денервації при ДАНС у хворих на ЦД 2 типу; серцеву недостатність; підвищення симпатичної активності при хронічних захворюваннях нирок; обструктивне апное під час сну; пробудження хворих з різних причин вночі, зокрема наявність ніктурії в осіб похилого віку тощо [36].

Нами проаналізовані особливості показників ДМАТ у пацієнтів з ЦД 2 типу та

автономною нейропатією серця. Обстежено 65 хворих на ЦД 2 типу, з них 12 пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ, 14 хворих із субклінічною стадією ДАНС, 18 пацієнтів на ЦД 2 типу і функціональною стадією ДАНС, 21 з функціонально-органічною стадією ДАНС. Верифікація діагнозу і визначення стадії ДАНС здійснювалась на підставі наявності змін, виявлених при проведенні ЕКГ; холтер-ЕКГ; ДМАТ; визначення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи і систем її вегетативної регуляції; параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда [37–45].

ДМАТ ми проводили за допомогою монітору АТ «АВРМ-04» виробництва «Meditech» (Угорщина). На основі зареєстрованих даних вивчали стандартні показники: САТ, ДАТ і ПАТ, ЧСС протягом доби, активного та пасивного періодів, погодинні показники; максимальне та мінімальне значення АТ і ЧСС в різні періоди доби; СНЗ САТ та ДАТ, добовий індекс; варіативність САТ, ДАТ в різні періоди доби; показники «навантаження тиском»: індекс часу артеріальної гіпертонії (ІЧ АГ), індекс площі артеріальної гіпертонії (ІП АГ).

На основі оцінки ступеня зниження АТ нами були виділені наступні групи хворих [43, 45]: нормальна (оптимальна) СНЗ АТ («dippers»): $10\% < \text{СНЗ АТ} < 20\%$; недостатня СНЗ АТ («non-dippers»): $\text{СНЗ АТ} < 10\%$; стійке підвищення нічного АТ («night-peakers»): СНЗ АТ має від'ємне значення; підвищена СНЗ АТ («over-dippers»): $\text{СНЗ АТ} > 20\%$.

Варіанти добових кривих АТ і ЧСС виділяли згідно В. М. Гур'єва та співавт. [46]. ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа ЮКАРД-200 виробництва UTAS (Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях; холтер-ЕКГ — за допомогою холтерівської системи ЕКГ «ЕС-3Н» виробництва «Labtech» (Угорщина) [42]. Визначення параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки та структурно-функціонального стану міокарда оцінювали ехокардіографічно за допомогою апарата «Siemens Sonoline Versa Plus» (Німеччина) в «В» та «М» режимах [44]. Досліджен-

ня проведене згідно принципів Гельсінської декларації [47].

Проводили варіаційно-статистичний аналіз з використанням параметричного критерія Стьюдента і непараметричного Wilcoxon, t-критерія Фішера згідно ANOVA (MicroCal Origin v.8.0) [48].

Отримані нами дані свідчать, що у хворих на ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ показники САТ, ДАТ і ПАТ знаходились в межах фізіологічних значень. Субклінічна стадія ДАНС характеризується збільшенням показників САТ і ПАТ за добу — $132,9 \pm 2,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$) і $57,4 \pm 2,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,01$); день — $141,3 \pm 1,8$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$) і $58,4 \pm 2,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,05$) і ніч — $120,4 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,001$) і $53,8 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p < 0,001$; $p_1 < 0,05$) відносно контрольної групи і пацієнтів із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ відповідно. У хворих на ЦД 2 типу з субклінічною стадією ДАНС не виявлено статистично значущих змін показників динаміки ДАТ протягом доби ($p > 0,05$). Приєднання функціональної стадії ДАНС у хворих на ЦД 2 типу супроводжується збільшенням показників САТ за добу: $142,1 \pm 3,0$ мм рт.ст., $+10,7\%$ ($p < 0,05$); САТ протягом дня: $150,1 \pm 2,1$ мм рт.ст., $+10,6\%$ ($p < 0,01$); САТ вночі: $138,6 \pm 3,1$ мм рт.ст., $+11,5\%$ ($p < 0,05$) відносно пацієнтів із ЦД 2 типу із субклінічною стадією. Одночасно, у порівнянні з результатами, отриманими у хворих із субклінічною стадією ДАНС, спостерігається збільшення параметрів ДАТ за добу: $90,3 \pm 2,1$ мм рт.ст., $+11,8\%$ ($p < 0,001$); ДАТ протягом дня: $96,4 \pm 2,1$ мм рт.ст., $+12,2\%$ ($p < 0,001$); ДАТ вночі: $87,6 \pm 1,9$ мм рт.ст., $+13,0\%$ ($p < 0,001$).

Отже результати виконаних нами досліджень свідчать, що особливістю добового профілю АТ у хворих на ЦД 2 типу та субклінічну стадію ДАНС є помірне підвищення САТ в активний та пасивний періоди доби порівняно з пацієнтами із ЦД 2 типу без верифікованих ССЗ.

Показники ДАТ у хворих на ЦД 2 типу та субклінічну стадію ДАНС знаходились в межах фізіологічної норми. У цих пацієнтів

виявлено підвищення показників ПАТ, які були найвищими порівняно з хворими на функціональну та функціонально-органічну стадію ДАНС (протягом активного та пасивного періодів і протягом доби). Спостерігається висока варіабельність АТ та підвищення параметрів ЧСС протягом доби. Згідно аналізу добової кривої АТ, переважна більшість пацієнтів має фізіологічний двохфазний ритм АТ і належить до категорії «dippers». Отже, у переважній більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та субклінічною стадією ДАНС спостерігається тахісистоличний варіант кривої АТ.

У хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією ДАНС визначено більш високі середні параметри САТ, ДАТ за добу, активний та пасивний періоди доби; показники навантаження тиском, а саме індекси площі та часу АГ порівняно з пацієнтами без верифікованих ангіо-нейропатій, з субклінічною стадією ДАНС та контрольною групою. Параметри ПАТ знаходились в межах фізіологічної норми. Зареєстровано підвищення ЧСС в стані спокою, фіксовану ЧСС, що можна пояснити приєднанням симпатикотонії [7, 17]. За рівнем добового індексу серед хворих на ЦД 2 типу з функціональною стадією ДАНС частіше реєструється категорія «non-dippers» порівняно з пацієнтами із субклінічною стадією. Результати проведених нами досліджень свідчать, що у переважній більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та функціональною стадією ДАНС спостерігається систолодіастолічний варіант кривої АТ.

Серед хворих на ЦД 2 типу з функціонально-органічною стадією ДАНС спостерігається підвищення АТ, переважно за рахунок ДАТ; зниження варіабельності ЧСС, формування стабільного циркадного індексу ЧСС; зареєстровано найнижчі показники ПАТ. Особливості виявлених змін варіабельності АТ за ЦД 2 типу можна пояснити з позиції дисбалансу симпатичної та парасимпатичної нервової системи. Патологічні зміни, що відбуваються внаслідок інсулінової резистентності та компенсаторної гіперінсулінемії можуть сприяти підвищенню тону симпатичної нервової системи, загального периферичного опору. Гіперінсулінемія супроводжується порушенням

внутрішньоклітинного вмісту іонів, що супроводжується посиленням чутливості гладеньком'язових клітин стінки судин до впливу пресорних агентів. Внаслідок відносної симпатикотонії відзначається схильність до тахікардії, яка також впливає на стан варіабельності АТ. Гіперпродукція норадреналіну із термінальних закінчень симпатичних нервів викликає спазм судин і підвищення периферичного судинного опору [28, 49].

Нами встановлено, що у 73 % хворих на ЦД 2 типу з функціонально-органічною стадією ДАНС визначаються порушення ДРАТ (згідно СНЗ АТ): 49 % віднесено до групи «non-dippers», 24 % — до «night-peakers». Крива ЧСС наближається до кривої ДАТ, реєструються синдроми ортостатичної тахікардії та постуральної гіпотонії, що може бути обумовлено ураженням симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи (ВНС). Результати виконаних нами досліджень свідчать, що у переважній більшості пацієнтів із ЦД 2 типу та функціонально-органічною стадією ДАНС спостерігається брадидіастолічний варіант кривої АТ. Отже, у хворих на ЦД 2 типу з клінічними формами ДАНС спостерігається несприятлива 24-годинна модель моніторингу АТ, яка характеризується наявністю більш високих показників САТ і ПАТ, особливо в нічний час і рано вранці, а також більш високою частотою категорії «non-dippers» та «night-peakers», що може сприяти збільшенню ризику гострих серцево-судинних подій.

На підставі аналізу результатів ДМАТ, з метою оцінки пружно-еластичних властивостей стінки артерій запропоновано використовувати амбулаторний індекс жорсткості артеріальної стінки, критерія динамічної оцінки ступеня паралелізму змін САТ і ДАТ (коефіцієнту регресії між змінами ДАТ і САТ протягом доби). Цей показник регулюється динамічною взаємодією ДАТ і САТ протягом доби, а визначення індексу дозволяє більш точно визначити ступінь жорсткості стінки артерій в порівнянні з параметрами ПАТ, які відображають статичну різницю між параметрами САТ і ДАТ [50]. Зокрема, індекс жорсткості артеріальної стінки є чітким предиктором ймовірності розвитку інсульту в пацієнтів з фі-

зіологічним АТ, а ПАТ — інфаркту міокарда у хворих з гіпертонічною хворобою [4, 51, 52]. Збільшення показників САТ вночі на кожні 10 мм рт. ст. сприяє збільшенню ризику смертності на 21 % [51], а збільшення аортальної швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), індексу жорсткості стінки артерій у пацієнтів категорії «night-peakers» може вказувати на підвищений ризик розвитку ССЗ [4]. Крім того, у хворих категорії «night-peakers» часто спостерігається пригнічення ВСР і зміни показників ПАТ вночі, що може свідчити про наявність порушень функціонального стану симпатичної нервової системи (СНС) [53]. Більш того, в таких хворих виявлено тенденцію до приєднання і/або розвитку гіпертрофії лівого шлуночка, мікроальбумінурії, інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності та цереброваскулярних захворювань [54]. Висловлено припущення, що зміни індексу жорсткості стінки артерій можуть опосередковано свідчити про ступінь ригідності артерій, а деякі дослідження продемонстрували зв'язок між зміною показників індексу, приєднанням ССЗ і ураженням органів-мішеней [30]. Однак тлумачення змін цього індексу як критерія ступеня жорсткості стінки артерій ускладнюється наявністю сильної кореляції між показниками індексу жорсткості стінки артерій і ступенем нічного зниження АТ [4], параметра в значній мірі незалежного від пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки. Враховуючи, що у хворих на ЦД зменшення АТ вночі зазвичай незначне і/або відсутнє, не дивно, що показники індексу жорсткості стінки артерій є менш інформативними щодо прогнозування можливості приєднання і/або прогресування ССЗ в хворих на ЦД в порівнянні з аналізом змін параметрів ПАТ протягом доби.

Обстеження хворих на ЦД 2 типу з верифікованою ДАНС виявило порушення функціонального стану маркерів приєднання судинних захворювань, а саме спостерігалось збільшення ступеня артеріальної жорсткості (швидкості поширення пульсової хвилі і товщини інтими сонної артерії та зменшення параметрів пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки; достовірний кореляційний зв'язок між зміною показни-

ків центральної ШППХ, концентрацією препрандіального інсуліну в крові та показниками стандартних тестів серцево-судинних рефлексів; периферичною ШППХ і параметрами автономних тестів; товщиною інтими сонної артерії та вмістом препрандіального інсуліну; верифікованою ДАНС і концентрацією інсуліну натще серце). Отримані результати наявності взаємозв'язку між ДАНС, судинною дисфункцією та гіперінсулінемією свідчать на користь припущення щодо причетності приєднання і/або прогресування ДАНС та її ускладнень до збільшення серцево-судинної смертності за ЦД 2 типу [55, 56]. Результати обстеження хворих на ЦД 1 типу за відсутності верифікованої гіпертонічної хвороби, діабетичних макро/мікросудинних захворювань виявили, що у пацієнтів із ЦД 1 типу та наявністю порушених стандартних автономних тестів серцево-судинних рефлексів (згідно стандартної шкали ≥ 4) спостерігаються достовірно вищі параметри ШППХ; негативна ЧСС-незалежна кореляція між ШППХ і показниками змін ЧСС під час вдиху ($p < 0,001$). Проведення мультиваріаційного аналізу верифікувало наявність прямого сильного кореляційного зв'язку між параметрами індексу жорсткості аорти і ШППХ, показниками індексу жорсткості аорти і центральної ШППХ [28]. Таким чином, взаємозв'язок між парасимпатичною дисфункцією та жорсткістю стінки артерій, очевидно, не опосередкований збільшенням ЧСС. Крім того, зміни вегетативного тонузу можуть призвести до приєднання і/або прогресування жорсткості стінки артерій шляхом нейротрофічних впливів, які сприяють змінам функціонально-структурного стану стінки артерій. Отже, зміни парасимпатичної функції міокарда можуть бути чітким предиктором приєднання і/або прогресування жорсткості стінки артерій у хворих на ЦД за відсутності діагностованих мікро- і макросудинних ускладнень.

Результати перехресного дослідження стану автономної нервової системи, показників ЕКГ, ДМАТ, жорсткості стінки артерій (згідно оцінки центральної та периферичної ШППХ) у 482 хворих на ЦД 2 типу за відсутності діагностованих захворю-

вань периферичних артерій виявили, що підвищення центральної ШППХ корелює з приєднанням і/або прогресуванням мікросудинних ускладнень (незалежно від інших встановлених детермінант жорсткості стінки аорти) [55]. Залишається відкритим питання: що є первинним? Жорсткість стінки артерій призводить до дисфункції ВНС серця, або, навпаки, ДАНС може сприяти приєднанню/прогресуванню жорсткості стінки артерій. Однією з можливих причин виявлених змін є дисбаланс стану барорецепторної активності з наступним приєднанням і/або прогресуванням жорсткості артеріальної стінки [19]. З іншого боку, дисфункція ВНС може впливати на судинний тонус, отже і на стан пружно-еластичних властивостей стінки великих артерій. Зокрема, в експериментальних дослідженнях показано, що забезпеченню фізіологічного стану ВНС належить важлива роль у збереженні констрикторно-ділятаційних властивостей аорти [19]. Однак відомо, що в експерименті спостерігається швидкий розвиток порушень ВНС, в той час як у хворих на ЦД — хронічний, поступовий, «накопичувальний» ефект. Іншим ймовірним механізмом приєднання і/або розвитку жорсткості стінки артерій може бути збільшення показників ЧСС і відповідне прогресування вегетативної дисфункції. Дійсно, повідомляється, що збільшення параметрів ЧСС супроводжується розвитком жорсткості стінки артерій незалежно від стану активності ВНС [52].

Таким чином, метаболічно-функціональні порушення вегетативних нервів, що іннервують міокард і кровоносні судини, можуть призводити до дисфункції контролю швидкості та динаміки кровоносних судин серця і, отже, і супроводжуватись приєднанням і/або прогресуванням ДАНС [56]. Дисбаланс між симпатичною і парасимпатичною нервовою системою в регулюванні автономних серцево-судинних функцій сприяє подальшому прогресуванню метаболічних порушень [57], збільшенню захворюваності та смертності хворих на ЦД 2 типу внаслідок ускладнень ДАНС. Результати ACCORD-дослідження («Заходи щодо контролю факторів ризику ССЗ при ЦД») під-

тверджують, що власне ДАНС, а не особливості віку, тривалості ЦД, методів цукрознижуючої терапії та наявності в анамнезі ССЗ, є незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності в хворих на ЦД [58]. Крім того, ризик смертності у хворих на ЦД з верифікованою ДАНС удвічі більший (в порівнянні з пацієнтами за відсутності автономної нейропатії серця), а поєднання ДАНС з діабетичною периферичною нейропатією є найбільш потужним предиктором серцево-судинної смертності [59]. Зокрема, результати EURODIAB-дослідження показали, що ДПН та ДАНС є більш потужними предикторами загальної та серцево-судинної смертності, ніж вплив традиційних факторів ризику (віку, ожиріння, артеріальної гіпертен-

зії та дисліпідемії) [60]. ДАНС часто поєднується з ДПН [56, 61, 62], причому приєднання і/або прогресування ДАНС є предиктором розвитку дисфункції великих нервових волокон а також може бути причиною високого рівня смертності у пацієнтів з периферичною нейропатією [63–65].

Отже, верифікація за допомогою аналізу результатів ДМАТ категорій «non-dippers», «night-peakers» та порушень функціонального стану автономної нервової системи, рання діагностика вегетативної і периферичної неврологічної дисфункції за ЦД надає можливість здійснення ефективних профілактично-лікувальних заходів і, відповідно, зниження ризику приєднання і/або прогресування серцево-судинних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. International BIOCOS Group. Chronobiology's progress: season's appreciations 2004–2005. Time, frequency, phase, variable, individual, age- and site-specific chronomics [Text] / F. Halberg, G. Cornélissen, G. Katinas [et al.] // *J. App. Biomed.* — 2006. — Vol. 4, № 1. — P. 1–38.
2. International BIOCOS Group. Chronobiology's progress: part II, chronomics for an immediately applicable biomedicine [Text] / F. Halberg, G. Cornélissen, G. Katinas [et al.] // *J. App. Biomed.* — 2006. — Vol. 4, № 1. — P. 73–86.
3. *Giles, T. D.* Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events [Text] / T. D. Giles // *J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 24, Suppl. — P. 11–16.
4. Prediabetes is associated with abnormal circadian blood pressure variability [Text] / A. K. Gupta, F. L. Greenway, G. Cornelissen [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* — 2008. — Vol. 22, № 9. — P. 627–633.
5. *Haus, E.* Chronobiology in the endocrine system [Text] / E. Haus // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2007. — Vol. 59, № 9. — P. 985–1014.
6. Діабетична кардіоміопатія [Текст] / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, В. О. Сергієнко. — Львів. — Київ: Кварт, 2007. — 341 с.
7. *Nielson, C.* Blood glucose and coronary artery disease in nondiabetic patients [Text] / C. Nielson, T. Lange, N. Hadjokas // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29, № 8. — P. 998–1001.
8. *Schnell, O.* Impaired glucose tolerance, diabetes, and cardiovascular disease [Text] / O. Schnell, E. Standl // *Endocrinol. Pract.* — 2006. — Vol. 12, Suppl. 1. — P. 16–19.
9. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial [Text] / J. Calles-Escandón, L. C. Lovato, D. G. Simons-Morton [et al.] // *Diabetes Care.* — 2010. — Vol. 33, № 4. — P. 721–727.
10. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab) [Text] / E. L. Barr, P. Z. Zimmet, T. A. Welborn [et al.] // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116, № 1. — P. 151–157.
11. Increased prevalence of masked blood pressure elevations in treated diabetic subjects [Text] / I. Z. Ben-Dov, D. Ben-Ishay, J. Mekler [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167, № 12. — P. 2139–2142.
12. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep [Text] / I. Z. Ben-Dov, J. D. Kark, D. Ben-Ishay [et al.] // *Hypertension.* — 2007. — Vol. 49, № 9. — P. 1235–1241.
13. *Bouhanick, B.* Should pulse pressure and day/night variations in blood pressure be seen as independent risk factors requiring correction or simply as markers to be taken into account when evaluating overall vascular risk? [Text] / B. Bouhanick, B. Chamontin // *Diabetes Metabol.* — 2007. — Vol. 33, № 5. — P. 321–330.
14. Ambulatory blood pressure variability is increased in diabetic hypertensives [Text] / M. Ozawa, K. Tamura, K. Iwatsubo [et al.] // *Clin. Exp. Hypertens.* — 2008. — Vol. 30, № 1. — P. 213–224.
15. Pattern of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in type 2 diabetic patients with cardiovascular dysautonomy [Text] / C. R. Cardoso, N. C. Leite, L. Freitas [et al.] // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31, № 5. — P. 865–872.
16. *Izzedine, H.* Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? [Text] / H. Izzedine, V. Launay-Vacher, G. Deray // *Int. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 107, № 3. — P. 343–349.

17. *Bursztyn, M.* Diabetes Mellitus and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Broadening Horizons of Risk Assessment [Text] / M. Bursztyn, I. Z. Ben-Dov // Hypertension. — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 110–111.
18. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring in predicting the presence of autonomic neuropathy in type I diabetic patients [Text] / V. Spallone, M. R. Maiello, R. Morganti [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 2007. — Vol. 21, № 1. — P. 381–386.
19. Cardiac autonomic neuropathy, estimated cardiovascular risk, and circadian blood pressure pattern in diabetes mellitus [Text] / J. Cabezas-Cerrato, R. C. Hermida, J. M. Cabezas-Agricola, D. E. Ayala // Chronobiol. Int. — 2009. — Vol. 26, № 5. — P. 942–957.
20. *Kimura, G.* Kidney and circadian blood pressure rhythm [Text] / G. Kimura // Hypertension. — 2008. — Vol. 51, № 3. — P. 827–828.
21. *O'Brien, E.* Sleepers versus nonsleepers: another twist to the dipper/nondipper concept [Text] / E. O'Brien // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 3. — P. 769–770.
22. Secondary hypertension: sleep apnea [Text] / H. R. Black, W. J. Elliott, G. Parati [et al.] // In Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Diseases. Black H. R., Elliott W. J. (Eds.). — Amsterdam, the Netherlands.: Saunders-Elsevier, 2007. — P. 134–143.
23. To dip or not to dip. On the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans [Text] / F. Sayk, C. Becker, C. Teckentrup [et al.] // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 5. — P. 1070–1076.
24. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with microalbuminuria in older patients with Type 2 Diabetes [Text] / A. Moran, W. Palmas, L. Lesley Field [et al.] // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27, № 4. — P. 972–977.
25. Ambulatory blood pressure and heart rate in hypertensives with renal failure: comparison between diabetic nephropathy and non-diabetic glomerulopathy [Text] / K. Tamura, J. Yamauchi, Y. Tsurumi-Ikeya [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. — 2008. — Vol. 30, № 1. — P. 33–43.
26. Decline of renal function is associated with proteinuria and systolic blood pressure in the morning in diabetic nephropathy [Text] / H. Suzuki, Y. Kanno, H. Nakamoto [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. — 2005. — Vol. 27, № 1. — P. 129–138.
27. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in type 2 diabetes [Text] / C. Meyer, F. Milat, B. P. McGrath [et al.] // Diabet. Med. — 2004. — Vol. 21, № 7. — P. 746–751.
28. Valeur pronostique de la pression artérielle nocturne et de l'inversion du cycle nyctéméral sur la survie des événements cardiovasculaires chez des patients diabétiques hypertendus [Text] / B. Bouhanick, V. Bongard, J. Amar [et al.] // Diabetes. Metabol. — 2008. — Vol. 34, № 6. — P. 560–567.
29. *Parati, G.* Should 24-h ambulatory blood pressure monitoring be done in every patient with diabetes? [Text] / G. Parati, G. Bilo // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, Suppl. 2. — P. 5298–5304.
30. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes [Text] / W. Palmas, T. Pickering, J. Teresi [et al.] // J. Clin. Hypertens. (Greenwich) — 2008. — Vol. 10, № 1. — P. 12–20.
31. A possible relationship of nocturnal blood pressure variability with coronary artery disease in diabetic nephropathy [Text] / K. Tamura, Y. Tsurumi, M. Sakai [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. — 2007. — Vol. 29, № 1. — P. 31–42.
32. Chronobiology predicts actual and proxy outcomes when dipping fails [Text] / G. Cornelissen, F. Halberg, K. Otsuka [et al.] // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 1. — P. 237–239.
33. Ambulatory arterial stiffness index and 24-h ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan [Text] / M. Kikuya, J. A. Staessen, T. Ohkubo [et al.] // Stroke. — 2007. — Vol. 38, № 9. — P. 1161–1166.
34. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance [Text] / G. Schillaci, G. Parati, M. Pirro [et al.] // Hypertension. — 2007. — Vol. 49, № 7. — P. 986–991.
35. Association between arterial pressure and coronary artery calcification [Text] / B. Mayer, W. Lieb, P. W. Radke [et al.] // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 9. — P. 1731–1738.
36. Ambulatory blood pressure monitoring and all-cause mortality in elderly people with diabetes mellitus [Text] / W. Palmas, T. G. Pickering, J. Teresi [et al.] // Hypertension. — 2009. — Vol. 53, № 1. — P. 120–127.
37. *Зубкова, С. Т.* Сердце при эндокринных заболеваниях [Текст] / С. Т. Зубкова, Н. Д. Тронько. — К.: Библиотечка практикующего врача, 2006. — 200 с.
38. *Сергієнко, В. О.* Рання діагностика функціонально-структурних порушень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет 2-го типу (огляд літератури та власних спостережень) [Текст] / В. О. Сергієнко, О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 630–650.
39. *Kempler, P.* Neuropathies [Text] / P. Kempler. — Budapest: Springer Verlag, 1997. — 208 p.
40. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments [Text] / S. Tesfaye, A. J. M. Boulton, P. J. Dyck [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 10. — P. 2285–2293.
41. Автономна нейропатія серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу: класифікація, клінічні прояви, діагностика: метод. рекомендації [Текст] / укл.: О. О. Сергієнко, В. О. Сергієнко. — К., 2011. — 22 с.
42. *Макаров, Л. М.* Холтеровское мониторирование [Текст] / Л. М. Макаров. — 2-е изд. М.: Медпрактика-М, 2003. — 340 с.
43. *Дзяк, Г. В.* Суточное мониторирование артериального давления [Текст] / Г. В. Дзяк, Т. В. Колесник, Ю. Н. Погорельский. — К.: Ферзь, 2005. — 200 с.

44. Recommendation for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology [Text] // J. Amer. S. EchoCG. — 2005. — Vol. 18, № 12. — P. 1447–1448.
45. *Горохова, С. Г.* Суточное мониторирование артериального давления. Особенности у больных сахарным диабетом и артериальной гипертензией [Текст] / С. Г. Горохова, Е. Г. Старостина, А. А. Аракелянц. — М.: НЬЮДИАМЕД, 2006. — 51 с.
46. Оптимизация антигипертензивной терапии у беременных с помощью суточного мониторирования артериального давления [Текст] / В. М. Гурьева, В. А. Петрухин, С. Р. Мравян, Ю. Б. Котов // Клини. мед. — 2008. — № 1. — С. 62–66.
47. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Text] // WMA, 2004. — 32 p.
48. *Лапач, С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
49. *Сергієнко, В. О.* Особливості варіативності артеріального тиску в хворих із діабетичною кардіомопатією [Текст] / В. О. Сергієнко // Кліні. ендокринолог. та ендокрин. хір. — 2009. — № 2 (27). — С. 24–31.
50. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome [Text] / Y. Li, E. Dolan, J. G. Wang [et al.] // Blood Press. Monit. — 2006. — Vol. 11, № 1. — P. 107–110.
51. Ambulatory arterial stiffness index as a predictor of cardiovascular mortality in the Dublin Outcome Study [Text] / E. Dolan, L. Thijs, Y. Li [et al.] // Hypertension. — 2006. — Vol. 47, № 2. — P. 365–370.
52. *Сіренко, Ю. М.* Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога [Текст] / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко // Артеріальна гипертензия. — 2009. — № 4 (6). — С. 52–67.
53. *Jerrard-Dunne, P.* Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness [Text] / P. Jerrard-Dunne, A. Mahmud, J. Feely // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25, № 10. — P. 1233–1239.
54. *Hermida, R. C.* Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension [Text] / R. C. Hermida, D. E. Ayala, F. Portaluppi // Adv. Drug. Deliv. Rev. — 2007. — Vol. 59, № 7. — P. 904–922.
55. Microvascular degenerative complications are associated with increased aortic stiffness in type 2 diabetic patients [Text] / C. R. Cardoso, M. T. Ferreira, N. C. Leite [et al.] // Atherosclerosis. — 2009. — Vol. 205, № 2. — P. 472–476.
56. *Vinik, A. I.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy [Text] / A. I. Vinik, D. Ziegler // Circulation. — 2007. — Vol. 115, № 3. — P. 387–397.
57. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities [Text] / C. M. Licht, S. A. Vreeburg, A. K. van Reedt Dortland [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2010. — Vol. 95, № 5. — P. 2458–2466.
58. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial [Text] / R. Pop-Busui, G. W. Evans, H. C. Gerstein [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1578–1584.
59. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry [Text] / D. Ziegler, W. Rathmann, C. Meisinger [et al.] // Europ. J. Pain. — 2009. — Vol. 13, № 6. — P. 582–587.
60. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS) [Text] / S. S. Soedamah-Muthu, N. Chaturvedi, D. R. Witte [et al.] // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31, № 7. — P. 1360–1366.
61. Painful diabetic neuropathy is associated with greater autonomic dysfunction than painless diabetic neuropathy [Text] / R. A. Gandhi, J. L. B. Marques, D. Selvarajah [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 7. — P. 1585–1590.
62. *Pop-Busui, R.* Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective [Text] / R. Pop-Busui // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 434–441.
63. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus [Text] / S. Liatis, K. Marinou, N. Tentolouris [et al.] // Diabetic Medicine. — 2007. — Vol. 24, № 12. — P. 1375–1380.
64. Large-fiber dysfunction in diabetic peripheral neuropathy is predicted by cardiovascular risk factors [Text] / J. Elliott, S. Tesfaye, N. Chaturvedi [et al.] // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 10. — P. 1896–1900.
65. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes [Text] / N. Tentolouris, C. Voulgari, S. Liatis [et al.] // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33, № 5. — P. 1112–1114.