

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Сергиенко В. А., Сергиенко А. А.

**Цель.** Провести анализ особенностей некоторых показателей инсулиновой резистентности, концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида (NT-proBNP), высокочувствительного C-реактивного протеина (hsCRP) и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) с кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН).

**Материал и методы.** Обследовано 48 больных СД-2, из них 12 без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 36 пациентов с функциональной стадией КАН в возрасте 50-59 лет, СД-2 — 1-6 лет, уровнем  $HbA_{1c}$   $7,1 \pm 0,6\%$ . Контроль: 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста ( $p > 0,05$ ). Проводился скрининг КАН, включавший 5 кардиоваскулярных тестов, анализировали результаты суточного мониторинга артериального давления, ЭКГ; эхокардиографии. В крови определяли уровень глюкозы,  $HbA_{1c}$ , инсулина (ИРИ), NT-proBNP, hsCRP, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Рассчитывали индекс инсулиновой резистентности (НОМА-ИР), коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10.

**Результаты.** У больных СД-2 с КАН наблюдалось увеличение показателей инсулиновой резистентности, а именно — концентрации ИРИ ( $26,6 \pm 1,73$  мкМЕ/мл,  $p < 0,001$  — в сравнении с контролем;  $p_1 < 0,001$  — больными СД-2 без ССЗ), НОМА-ИР ( $8,56 \pm 0,72$ ,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,01$ ); уровней провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  ( $5,75 \pm 0,24$  пг/мл,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), ИЛ-6 ( $5,88 \pm 0,38$  пг/мл,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), ИЛ-8 ( $6,65 \pm 0,3$  пг/мл,  $p < 0,001$ ,  $p_1 > 0,05$ ); а также hsCRP ( $2,77 \pm 0,24$  пг/л,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ) и коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 ( $44,2 \pm 3,57\%$ ,  $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ). Присоединение КАН ассоциируется с увеличением уровня NT-proBNP ( $407,0 \pm 23,0$  фмоль/мл,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), что коррелирует с возрастанием массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У больных СД-2 с функциональной стадией КАН наблюдается увеличение концентрации ИРИ, показателей НОМА-ИР; содержания NT-proBNP, hsCRP, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Отмечается увеличение коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10, что может свидетельствовать о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса. Уровень NT-proBNP у пациентов СД-2 коррелирует с увеличением ММЛЖ, что ассоциируется с развитием КАН.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 51–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-51-54>

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, кардиоваскулярная автономная нейропатия, инсулиновая резистентность, N-терминальный фрагмент натрий-уретического мозгового пептида, масса миокарда левого желудочка, маркеры воспаления.

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого, Львов, Украина.

Сергиенко В. А.\* — к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии, Сергиенко А. А. — д.м.н., профессор кафедры эндокринологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [serhiyenko@inbox.ru](mailto:serhiyenko@inbox.ru)

ДЛП — дислипотеинемия, ИЛ — интерлейкин, ИР — инсулиновая резистентность, КАН — кардиоваскулярная автономная нейропатия, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОХС — общий холестерин, СД (СД-2) — сахарный диабет 2-го типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ , ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, GLUT4 — транспортер глюкозы,  $HbA_{1c}$  — гликированный гемоглобин  $A_{1c}$ , hsCRP — высокочувствительный C-реактивный протеин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент натрий-уретического мозгового пептида, IRS — субстрат рецептора инсулина, НОМА-ИР — индекс инсулиновой резистентности.

Рукопись получена 03.02.2015

Рецензия получена 26.02.2015

Принята к публикации 05.03.2015

## DIABETES MELLITUS 2ND TYPE WITH CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY

Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A.

**Aim.** To perform the analysis of some parameters of insulin resistance, concentration of N-terminal natriuretic pro-brain peptide (NT-proBNP), hi-sensitive C-reactive proteine (hsCRP) and some pro- and anti-inflammatory cytokines in diabetes mellitus patients with diabetes mellitus 2nd type (DM2) with cardiovascular autonomic neuropathy (CAN).

**Material and methods.** Totally 48 patients studied with DM2, of those 12 without verified cardiovascular diseases (CVD), 36 patients with functional stage of CAN, age 50-59 y., DM2 1-6 y. duration,  $HbA_{1c}$   $7,1 \pm 0,6\%$ . Controls: 15 same age almost healthy persons ( $p > 0,05$ ). The screening for CAN was performed that included 5 cardiovascular tests, the data from ambulatory blood pressure monitor was analyzed, ECG; and echocardiography,  $HbA_{1c}$ , insulin (IRI), NT-proBNP, hsCRP, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10. The Index of insulin resistance was calculated (HOMA-IR), coefficient TNF- $\alpha$ /IL-10.

**Results.** In DM2 patients with CAN there was an increase of insulin resistance values, e.g. IRI concentration ( $26,6 \pm 1,73$  mIU/ml,  $p < 0,001$  — comparing to controls;  $p_1 < 0,001$  — patients with DM2 not CVD), HOMA-IR ( $8,56 \pm 0,72$ ,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,01$ ); levels of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  ( $5,75 \pm 0,24$  pg/ml,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), IL-6 ( $5,88 \pm 0,38$  pg/ml,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), IL-8 ( $6,65 \pm 0,3$  pg/ml,

$p < 0,001$ ,  $p_1 > 0,05$ ); and hsCRP ( $2,77 \pm 0,24$  pg/L,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ) and coefficient TNF- $\alpha$ /IL-10 ( $44,2 \pm 3,57\%$ ,  $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ). Addition of CAN is associated with the increase of NT-proBNP ( $407,0 \pm 23,0$  fmol/ml,  $p < 0,001$ ,  $p_1 < 0,001$ ), that correlates with the growth of the left ventricle myocardial mass (LVMM) ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** In DM2 patients with the functional stage of CAN there is an increase of IRI, HOMA-IR; concentrations of NT-proBNP, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 and IL-10. there is also an increase of TNF- $\alpha$ /IL-10, that witnesses for the compensatory type of cytokine balance. The level of NT-proBNP in DM2 patients correlates with LVMM that is associated with CAN development.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 51–54

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-51-54>

**Key words:** second type diabetes, cardiovascular autonomic neuropathy, insulin resistance, N-terminal brain-type pro-natriuretic peptide, myocardial mass of the left ventricle, inflammation markers.

Lviv National Medical University n.a. Danila Galitsky, Lviv, Ukraine.

Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) при сахарном диабете типа 2 (СД-2) характеризуется поражением нервных волокон парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и считается независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [1]. Следовательно, проблема ранней диагностики диабетической КАН является особенно актуальной.

Цель работы — провести анализ особенностей некоторых показателей инсулиновой резистентности (ИР), концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида (NT-proBNP), высокочувствительного С-реактивного протеина (hsCRP) и некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных СД-2 с КАН.

### Материал и методы

Нами обследовано 48 больных СД-2, из них 12 без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 36 пациентов с функциональной стадией КАН в возрасте 50-59 лет, СД-2 — 1-6 лет, показателями гликированного гемоглобина  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ )  $7,1 \pm 0,6\%$ . Контроль: 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста ( $p > 0,05$ ). Всем больным был проведен скрининг, включающий 5 кардиоваскулярных тестов [2]. Результаты электрокардиографии (ЭКГ) анализировали с помощью 12-канального электрокардиографа “ЮКАРД-200” (UTAS, Украина); проводили анализ показателей векторкардиографии; анализировали результаты суточного мониторирования артериального давления (монитор АО “АВРМ-04” (Meditech, Венгрия)); суточного мониторирования ЭКГ (ЭКГ “ЕС-3Н” (Labtech, Венгрия)); осциллометрии (TensioMed<sup>TM</sup> Arteriograph 24 (Венгрия)); эхокардиографию — Siemens Sonoline Versa Plus (Германия). КАН диагностировали согласно Spallone V. et al, Ткачевой О.Н., Верткину А.Л. [3, 4]. Выделяли субклиническую, функциональную и функционально-органическую стадии [3, 4].

Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом;  $HbA_{1c}$  -методом высокочувствительной ионообменной жидкостной хроматографии; иммунореактивного инсулина (ИРИ) — тест-наборов Immunotech Insulin IRMA (Чехия). Расчет индекса инсулиновой резистентности НОМА-ИР (Homeostasis Model Assessment (НОМА) НОМА-ИР) проводили по формуле:  $НОМА-ИР = G_0 \times Ins_0 / 22,5$ , где  $G_0$  -уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л);  $Ins_0$  — содержание ИРИ в крови натощак (мкМЕ/мл) [5]. Уровень hsCRP в крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы DRG (США); содержание фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и ИЛ-10-иммуноферментных тест-систем фирмы Вектор-Бест (Россия); NT-proBNP — твердофазного энзимосвязанного анализа (ELISA) с помощью наборов Biomedica (Австрия).

Статистический анализ проведен вариационно-статистическим методом [6] с использованием параметри-

ческого критерия Стьюдента, непараметрического Wilcoxon, t-критерия Фишера и коэффициента корреляции Пирсона (ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0)).

Исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации (2004). Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Львовского областного клинического эндокринологического диспансера. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

### Результаты и обсуждение

Как видно из полученных результатов, у больных СД-2 без верифицированных ССЗ наблюдается увеличение концентрации ИРИ (+43,54% по отношению к контролю,  $p < 0,01$ ), hsCRP (+66,66%,  $p < 0,05$ ), провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  (+41,89%,  $p < 0,05$ ), ИЛ-6 (+55,34%,  $p < 0,05$ ), ИЛ-8 (+37,66%,  $p < 0,05$ ), содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (+44,65%,  $p < 0,05$ ). Коэффициент ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10 в данной группе составил  $29,2 \pm 4,01\%$  ( $p > 0,05$ ) в сравнении с контрольной (табл. 1). Одновременно наблюдалось увеличение показателей НОМА-ИР ( $4,36 \pm 0,47$ ,  $p < 0,001$ ).

Функциональная стадия КАН у больных СД-2 сопровождается более выраженными патофизиологическими изменениями исследуемых показателей, а именно прогрессированием ИР: увеличением концентрации ИРИ (+65,01% по отношению к больным СД-2 без ССЗ,  $p_1 < 0,001$ ), НОМА-ИР (+96,33%,  $p_1 < 0,01$ ), увеличением белка острой фазы воспаления hsCRP в 1,9 раза ( $p_1 < 0,001$ ), активности провоспалительного каскада иммунного ответа: ФНО- $\alpha$  (+52,93%,  $p_1 < 0,001$ ), ИЛ-6 (+83,75%,  $p_1 < 0,001$ ), противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (+4,82%, но недостоверно). Помимо того, отмечается увеличение показателей коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10, который составил  $44,2 \pm 3,57\%$  ( $p < 0,01$ ,  $p_1 < 0,05$ ), что может свидетельствовать о нарушении цитокинового соотношения, а именно — о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса [7].

Установлено, что у больных СД-2 без верифицированных ССЗ наблюдается незначительное и недостоверное увеличение уровня NT-proBNP, а именно на 16,29% по сравнению с больными контрольной группы; при функциональной стадии КАН — +91,68% по сравнению с контролем ( $p_1 < 0,001$ ), +64,83% по сравнению с больными СД-2 без верифицированных ССЗ ( $p_1 < 0,001$ ).

У больных СД-2 без верифицированных ССЗ показатели массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) составили  $176,1 \pm 7,1$  г, что на 13,34% больше по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ); ММЛЖ при функциональной стадии — +52,4% по сравнению с больными СД-2 без ССЗ ( $p_1 < 0,001$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией NT-proBNP и ММЛЖ ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

## Содержание ИРИ, hsCRP и цитокинов в крови пациентов исследуемых групп (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Больные СД-2 без ССЗ (n=12)	Больные СД-2 и КАН (n=36)
ИРИ, мкМЕ/мл	11,23±0,67	16,12±1,15, p<0,01	26,6±1,73, p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
NT-proBNP, фмоль/мл	212,33±16,75	246,92±19,12, p>0,05	407,0±23,0, p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
hsCRP, мг/л	0,51±0,06	0,85±0,07, p<0,05	2,77±0,24, p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
ФНО-α, пг/мл	2,65±0,36	3,76±0,27, p<0,05	5,75±0,24, p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
ИЛ-6, пг/мл	2,06±0,35	3,2±0,38, p<0,05	5,88±0,38, p<0,001, p <sub>1</sub> <0,001
ИЛ-8, пг/мл	3,85±0,27	5,3±0,7, p<0,05	6,65±0,3, p<0,001, p <sub>1</sub> >0,05
ИЛ-10, пг/мл	10,46±1,08	15,13±1,86, p<0,05	15,86±1,4, p<0,05, p <sub>1</sub> >0,05

**Примечание:** p<0,05, p<0,01, p<0,001 — в сравнении с контрольной группой, p<sub>1</sub><0,05, p<sub>1</sub><0,01, p<sub>1</sub><0,001 — в сравнении с группой больных СД-2 без верифицированных ССЗ.

Гиперинсулинемия и/или ИР, хроническая гипергликемия, ожирение, дислипидемия (ДЛП) могут влиять на результаты кардиоваскулярных тестов, показатели интервала QTc путем увеличения концентрации цитозольного Ca<sup>2+</sup>. Вероятно, что возможными молекулярными механизмами этих изменений является угнетение активности Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы, гиперпродукция оксида азота (NO), ингибирование Ca<sup>2+</sup>-АТФазы и активация Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> антипорта. Уменьшение доступности NO *in vivo*, которое наблюдается при моделировании острой гипергликемии, вероятно, приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> [4, 8].

Получены убедительные данные, что даже незначительное увеличение концентрации CRP отражает субклиническое воспаление стенки сосудов. CRP может быть более весомым предиктором развития ССЗ, чем традиционные факторы риска (ДЛП, СД-2 и т.д.). В частности, при увеличении концентрации общего холестерина (ОХС) относительный риск развития инфаркта миокарда в два-три, а при одновременном увеличении содержания CRP и ОХС — в 5 раз выше [9]. Сообщается, что у больных СД-2 наблюдается увеличение концентрации hsCRP, что, вероятно, способствует усилению реактивности на специфические стимулы, которые продуцируют цитокины, в частности, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-1β и имеет значение в активации воспалительных процессов. В частности, считается, что провоспалительные цитокины, определяя состояние структурных белков миофибрилл и цитоскелета кардиомиоцитов, влияют на процессы становления и/или прогрессирования диабетических ангио-, нейропатий [9, 10]. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета принадлежит таким цитокинам, как ФНО-α, ИЛ-1 (α- и β-формы), ИЛ-6 и др., в то время как трансформирующий фактор роста и ИЛ-10 рассматриваются в качестве эффекторных ингибиторов воспаления [10, 11]. Установлено, что помимо β-адренергических агонистов, различные цитокины, включая ФНО-α и ИЛ-6, также могут вызывать ИР путем стимуляции липолиза в адипоцитах, аутокринно повышая, таким образом, концентрацию свободных жирных кислот. ФНО-α стимулирует фосфо-

рирование остатков серина субстрата рецептора инсулина (IRS-1) и IRS-2, ингибирует активность тирозинкиназы рецепторов инсулина и снижает передачу сигналов, включая активацию фосфатидилинозитола. Более того, ФНО-α активирует липолиз, снижает регуляцию IRS-1 и экспрессию митохондриальных белков, участвующих в миграции транспортера глюкозы GLUT4 [9-11]. Сообщается, что у больных с гипертонической болезнью и ожирением выявлена взаимосвязь между показателями ИР, увеличением активности ФНО-α и индексом массы тела; положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО-α и концентрацией глюкозы, инсулина, HbA<sub>1c</sub> и НОМА-индексами, что подтверждает влияние цитокина на степень нарушений углеводного обмена [10]. Вероятно, единственным представителем эффекторных цитокинов, способных оказывать непосредственное влияние на клетку-мишень и вызывать ее гибель, является ИЛ-6. Уровень ИЛ-6 является прогностическим фактором у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), имеет значение в поражении нервной системы в условиях гипоксии, в частности при СД [10]. ИЛ-8 вызывает увеличение концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, полимеризацию актина, изменение формы нейтрофилов, их дегрануляцию с “выбросом” лактоферрина, миелопероксидазы. Сообщается, что ИЛ-8 может принадлежать ведущая роль в механизмах развития повреждения тканей при гипоксии с последующей реперфузией [9, 11]. Противовоспалительный цитокин ИЛ-10 может угнетать продукцию ФНО-α и ослаблять его негативные эффекты при ХСН. Сообщается, что более низкие уровни ИЛ-10 у больных СД-2 ассоциируются с большей активацией ФНО-α и увеличением коэффициента ФНО-α/ИЛ-10 по сравнению с пациентами без СД. Возможно, что более высокие уровни ФНО-α при СД обусловлены относительным дефицитом и, как следствие, уменьшением сдерживающего влияния ИЛ-10. Однако, нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО-α, возможно, негативную роль ИЛ-10 [7].

У пациентов с гипертрофией ЛЖ и/или ХСН наблюдают значительное увеличение концентрации BNP и/или неактивного NT-proBNP в крови. Сообщают, что

повышенный уровень BNP в крови может быть маркером ранних микрососудистых осложнений, в частности, диабетической нефро- и ретинопатии; достоверным предиктором возникновения ССЗ у пациентов СД-2 [12]. Увеличение концентрации NT-proBNP в крови зарегистрировано у больных СД-2 и бессимптомной ишемией миокарда по сравнению с пациентами с физиологическим глюкозотолерантным тестом [12], однако не выяснен вопрос, существует ли взаимосвязь между уровнем секреции BNP и развитием макро-и/или микрососудистых осложнений у больных СД-2. Определение концентрации NT-proBNP в крови может быть использовано для скрининга нарушений функционального состояния ЛЖ, прогнозирования бессимптомной ишемии миокарда, последствий ССЗ у больных СД. В частности, относительный риск фатальных последствий ССЗ у бессимптомных больных СД-2 и повышенным содержанием NT-proBNP более чем в 2 раза выше по сравнению с пациентами с физиологическим содержанием NT-proBNP, а результаты ряда исследований свидетельствуют, что увеличение концентрации NT-proBNP является четким предиктором присоединения КАН при СД-2, роста общей и сердечно-сосудистой смертности [12-14]. Клинические и экспериментальные наблюдения свидетельствуют, что ишемия — это стимул для увеличения синтеза и, соответственно, концентрации NT-proBNP (пропорционального степени атеросклеротического поражения коронарных артерий). Результаты проспективного исследования с участием 250 пациентов СД-2 без верифицированной ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности показали значи-

тельное увеличение концентрации NT-proBNP. Сообщается, что увеличение концентрации NT-proBNP в крови у больных СД-2 и ССЗ свидетельствует о более высокой вероятности развития ХСН, инсульта, инфаркта миокарда и летальных исходов [12].

Очевидно, что целесообразно проводить дальнейшие исследования по верификации особенностей взаимосвязи между состоянием метаболизма и структурно-функциональным состоянием миокарда у больных СД-2 и КАН, что позволит улучшить раннюю диагностику и оптимизировать пути коррекции выявленных нарушений.

### Заключение

У больных СД-2 и функциональной стадией КАН наблюдается увеличение концентрации ИРИ, показателей НОМА-ИР; содержания NT-proBNP, hsCRP, провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-8, противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Помимо того, отмечается увеличение уровня коэффициента ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10, что может свидетельствовать о нарушении цитокинового соотношения, а именно — о наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса. Уровень NT-proBNP у пациентов СД-2 достоверно и независимо связан с увеличением показателей ММЛЖ. Увеличение концентрации NT-proBNP в крови больных СД-2 коррелирует с присоединением КАН. Полученные результаты позволяют предположить наличие патофизиологических связей между метаболическими, функциональными и структурными нарушениями миокарда у больных СД-2 и КАН.

### Литература

- Dimitropoulos G, Tahran AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2014; 5: 17-39.
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-98.
- Spallone V, Ziegler D, Freeman R et al; on behalf of the Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639-53.
- Ткачева ОН, Верткин АЛ. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media; 2009. Russian (Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. М.: GEOTAR-Media; 2009).
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21: 2191-2.
- Lapach SN. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: Morion; 2000. Russian (Лапач СН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: Морион; 2000).
- Serik SA, Chenchik TA, Serdobinskaya-Kanivets EN, et al. Interleukin-10 and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukr Ther J* 2012; 3/4: 58-63. Russian (Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н. и др. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа. *Укр терапевт журн* 2012; 3/4: 58-63).
- Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 4-18
- Castordi G, Galimberti S, Riva C et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2007; 113(2): 103-8.
- Mirza S, Hossain M, Mathews C et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine* 2012; 57: 136-42.
- Semenchenko IY, Sharafetdinov KK, Plotnikova OA et al. Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity. *Vopr Pitan* 2013; 82: 46-50. Russian (Семенченко ИЮ, Шарафетдинов ХХ, Плотникова ОА и др. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением. *Вопр питания* 2013; 82: 46-50).
- Babes E, Babes V, Popescu M, et al. Value of n-terminal pro-b-type natriuretic peptide in detecting silent ischemia and its prognostic role in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica (Buc)* 2011; VII(2): 209-18.
- Serhiyenko VA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: N-terminal fragment of brain natriuretic peptide and functional-structural changes of the myocardium. *Ukr Card Zh* 2013; 3:90-5. Ukrainian (Сергиенко В.О. Автономная невропатия сердца у хворих на цукровий діабет 2-го типу: N-термінальний фрагмент натрійуретичного мозкового пептиду і функціонально-структурні зміни міокарда. *Укр. кард журн* 2013; 3: 90-5).
- Serhiyenko VA, Mankovsky BN, Serhiyenko AA. Correlations between the parameters of the arterial wall stiffness, the concentration of the N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, functional and structural changes of the myocardium in patients with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus* 2013; 4: 72-7. Russian (Сергиенко В.А., Маньковский Б.Н., Сергиенко А.А. Корреляционная взаимосвязь между параметрами жесткости стенки артерий, концентрации N-терминального фрагмента натрий-уретического мозгового пептида, функционально-структурными изменениями миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа и автономной невропатией сердца. *Сахарный диабет* 2013; 4: 72-7).