

# Аритмогенный эффект гипогликемии

Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И.Дедов)

*У больных сахарным диабетом (СД), получающих инсулинотерапию, гипогликемия является достаточно частым явлением. Накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные доказательства свидетельствуют о том, что гипогликемия может приводить к нарушению ритма и, возможно, связана с повышенным риском смертности у пациентов с СД. В обзоре рассматриваются наиболее вероятные механизмы развития аритмии на фоне гипогликемии, а также возможные патогенетические факторы. Приведены данные по частоте гипогликемии, а также связь эпизодов гипогликемии с повышенной сердечно-сосудистой и общей смертностью в клинических исследованиях ACCORD, ADVANCE, VADT.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипогликемия, нарушение ритма, внезапная смерть

## Arrhythmogenic effects of hypoglycemia

Laptev D.N., Shmushkovich I.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow

*Hypoglycemia is a frequent event in patients on insulin therapy. Current clinical and experimental evidence shows hypoglycemia to be a cause of arrhythmia and, possibly, a link to increased mortality risk in patients with diabetes mellitus. This review addresses probable mechanisms and pathogenic factors of arrhythmia development due to hypoglycemic events. We adduce data accumulated on rates of hypoglycemia, as well as their correlation with cardiovascular and general mortality according to ACCORD, ADVANCE and VADT trials.*

**Key words:** diabetes mellitus, hypoglycemia, arrhythmia, sudden death

Сахарный диабет (СД) является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и основной причиной смерти у пациентов с СД 2 типа (СД2) [1]. До 80% пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь от инфаркта миокарда, а также инсульта [2]. СД сам по себе удваивает риск сердечно-сосудистых событий, что эквивалентно риску у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но не страдающих СД [3]. Основным риском для больных СД 1 типа (СД1) считаются микрососудистые осложнения, в то время как пациенты с СД2 находятся в риске развития ранних макрососудистых осложнений [4]. Однако, хотя пациенты с СД2, бесспорно, имеют повышенный риск развития ранней сердечно-сосудистой патологии, пациенты с СД1 имеют схожий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при коррекции на возраст [5].

У больных СД, получающих инсулинотерапию, гипогликемия является достаточно частым явлением с известной смертностью. Длительное время для пациентов с СД2 потенциальное жизнеугрожающее влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую систему недооценивалось или упускалось из вида вследствие, как казалось, несущественности [6]. Это было связано с убеждением, что в данной популяции эпизоды тяжелой гипогликемии встречаются редко. Однако этот миф был развенчан У.К. Hypoglycemia Study Group [7], которая показала, что тяжелая гипогликемия – достаточно частое явление у пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию, частота которого повышается с увеличением длительности

инсулинотерапии. Потенциальная опасность гипогликемии на фоне проводимой интенсифицированной инсулинотерапии у пациентов с СД2 с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями была подчеркнута результатами недавно проведенных исследований: ACCORD, ADVANCE, VADT [8-10].

У больных СД1 с гипогликемией связывают развитие так называемого «dead in bed syndrome» [11], который относится к тем больным СД1, в анамнезе у которых не было длительно существующих осложнений. Эти пациенты накануне не предъявляли каких-либо жалоб, а на утро были обнаружены в постели мертвыми. При аутопсии причины смерти не были установлены. Еще в 1991 г. Tattersall R.B. и Gill G.V. описали 22 подобных случая у больных СД1 в возрасте от 12 до 43 лет [12]. Авторами было предположено, что причиной смерти этих больных являлась гипогликемия. Впоследствии многими исследователями было показано, что клиническая гипогликемия вызывает удлинение интервала QT [13, 14].

## Реализация аритмогенного потенциала гипогликемии

Основное влияние гипогликемии на развитие жизнеугрожающих аритмий связывают с нарушением процессов реполяризации миокарда, проявляющихся в первую очередь изменением длительности желудочковой реполяризации – интервала QT. При этом на ЭКГ регистрируется удлинение и увеличение дисперсии интервала QT (рис. 1). Более детально этот процесс можно просле-

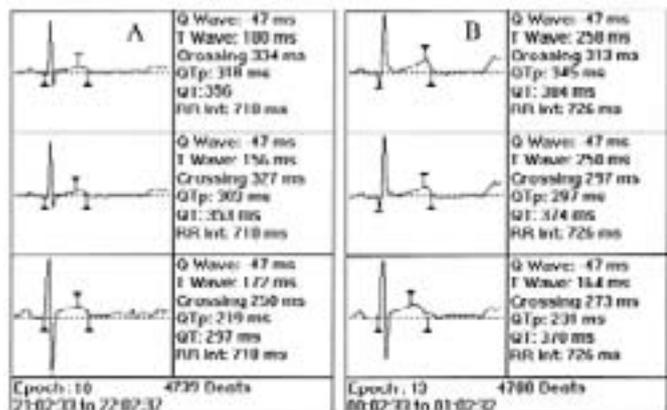


Рис. 1. Удлинение интервала QT на фоне гипогликемии у больного СД. При гликемии 5,0 ммоль/л (А) длительность QTc составляет 420 мс (RR=718; QT=356 мс) а при гликемии 2,5 ммоль/л (В) происходит удлинение интервала QTc до 452 мс (RR=726; QT=384 мс)

дить при параллельном, длительном мониторинге гликемии и ЭКГ [14] (рис. 2). Удлинение интервала QT при гипогликемии связано с изменением длительности желудочковой реполяризации. Вопрос о точном механизме этого процесса остается до сих пор открытым. Многими исследованиями показано снижение уровня калия во время экспериментальных эпизодов гипогликемии и повышение уровня адреналина в результате контринсулярного ответа на гипогликемию [15]. Снижение уровня калия связывают с прямым действием высоких доз инсулина при экспериментальной гипогликемии на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу кардиомиоцитов [16]. Значение гипокалиемии обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия кардиомиоцита. Адреналин, в свою очередь, оказывает прямое действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следовую деполяризацию в миоцитах животных, либо опосредованное, путем воздействия на бета-адренорецепторы с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия [17].

Подтверждением участия гипокалиемии и адреналина в удлинении интервала QT при гипогликемии является полное восстановление QT до исходных значений под действием бета-адреноблокаторов [18], однако инфузия калия только частично сокращает интервал QT [19]. Кроме того, было показано, что у больных СД с автономной нейропатией экспериментальная гипогликемия вызывает меньший адреналовый ответ и меньшее удлинение QT по сравнению с больными СД без автономной нейропатии и здоровыми [20].

Удлинение интервала QT во время гипогликемии также связано с прямым действием инсулина. Инсулин оказывает сильное и быстрое действие на трансмембранный потенциал [21]. После воздействия высоких доз инсулина электрический трансмембранный потенциал адипоцитов, скелетных и сердечных миоцитов увеличивается на несколько милливольт путем аккумуляции отрицательно заряженных ионов на внутренней стороне мембраны [22]. Так как  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос является электро-

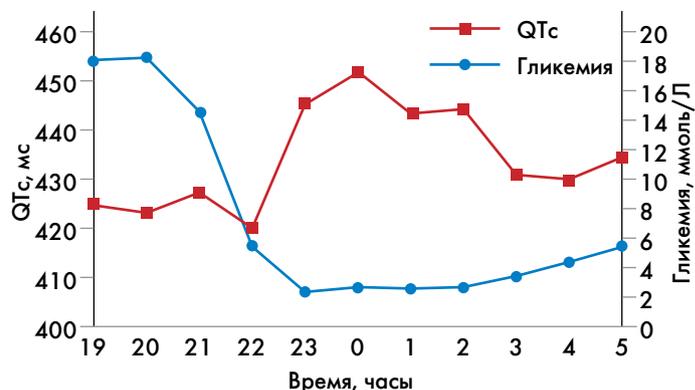


Рис. 2. Динамика интервала QT на фоне снижения гликемии при параллельном мониторинге ЭКГ и гликемии у больного СД

генным, то гиперполяризацию мембраны под действием инсулина можно объяснить стимуляцией  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  помпы. Гиперполяризация мембраны, в свою очередь, ведет к удлинению интервала QT. Непосредственное влияние инсулина на длительность интервала QT подтверждается клиническими данными [23].

Другой аритмогенный механизм гипогликемии реализуется посредством активации симпатической и контринсулярной системы в ответ на снижение глюкозы в крови. При этом происходит выброс различных гормонов и пептидов. Это сопровождается повышением потребности миокарда в кислороде, вазоконстрикцией и ухудшением реологических свойств крови, что на фоне имеющихся у больных СД сосудистых осложнений может привести к ухудшению кровоснабжения миокарда и, как следствие, развитию электрической негомогенности в нем.

## Вклад аритмии в развитие внезапной смерти на фоне гипогликемии

Изменения процессов реполяризации, а также ухудшение миокардиальной перфузии на фоне гипогликемии могут значительно увеличить риск развития аритмии. Кроме того, предшествующая гипогликемия приводит к снижению барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на стресс, что также может способствовать развитию нарушений ритма у предрасположенных лиц [24]. В проведенных исследованиях во время эпизодов гипогликемии были зарегистрированы различные нарушения сердечного ритма, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий. С гипогликемией также связывают развитие полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de pointes) на фоне удлинения интервала QT. Данные состояния являются жизнеугрожающими и могут приводить к внезапной смерти. Так, развитие «dead in bed syndrome» связывают с полиморфной желудочковой тахикардией на фоне удлинения интервала QT, к которому приводит гипогликемия. По данным Sovike и Thordarsenn, на 1999 г. частота данного синдрома составляла порядка 6% среди всех смертей больных СД1 в возрасте до 40 лет в Великобритании и Скандинавских странах [25].

Удлинение интервала QT у пациентов с СД встречается чаще, чем общей популяции. В исследовании EURODIAB IDDM под наблюдением находилось 3250 взрослых больных СД1 из 16 стран Европы. Удлинение QT встречалось у 16% из всех обследованных [26]. У детей и подростков, больных СД1, удлинение QT выше нормальных значений было зарегистрировано у 23% (14 из 60), по сравнению с контрольной группой, где удлинение QT встречалось только у 3,2% (2 из 63) [27].

Как было показано [28], удлинение интервала QT у здоровых людей является фактором повышенного риска смертности. Удлинение интервала QT является предиктором повышенной смертности и у пациентов с СД1 [29] и СД2 [30]. Так, в одном проспективном пятилетнем исследовании под наблюдением находились 379 человек с СД1, за время наблюдения смертность составила 6,32%, причем выжившие пациенты были моложе, имели меньшее систолическое и диастолическое давление, и интервал QT у них был короче, чем у умерших [29]. У больных диабетом с более выраженными изменениями интервала QT имеется тенденция к более высоким цифрам артериального давления, они более подвержены осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы [31].

### Ночная гипогликемия – тихий убийца?

Ночная гипогликемия является достаточно частым явлением, при этом многие эпизоды достаточно тяжелы и продолжительны [32]. Большинство эпизодов ночной гипогликемии протекают скрыто и регистрируются только при проведении длительного мониторинга гликемии. Так, по данным Ahmet A. с соавт., частота эпизодов ночной гипогликемии у детей и подростков, по данным мониторинга гликемии, составляет 68% при гликемии ниже 3,9 ммоль/л, 52% при гликемии ниже 3,3 ммоль/л, 48% при гликемии ниже 2,9 ммоль/л [33]. При этом только 23% гипогликемий были зарегистрированы, остальные протекали скрыто. Более того, у детей младшего возраста гипогликемия, в т.ч. бессимптомная, встречается гораздо чаще. Так, по данным Amin R. с соавт., частота ночной гипогликемии (менее 3,3 ммоль/л) у детей до 12 лет составляет 78%, при этом у 91% из них протекает скрыто [34].

Как уже было сказано, у пациентов с СД1 описан синдром внезапной смерти в ночное время на фоне, как предполагается, удлинения интервала QT с последующей желудочковой тахикардией в ответ на гипогликемию. В клинических исследованиях, при проведении параллельного мониторинга ЭКГ и гликемии у больных СД1, во время ночной гипогликемии регистрируются различные отклонения на ЭКГ: удлинение интервала QT, нарушения ЧСС и сердечного ритма [32]. Эти нарушения ритма включают в себя синусовую брадикардию (ЧСС менее 40 уд/мин), вентрикулярные и суправентрикулярные эктопические ритмы, изменения зубца P. Данные обстоятельства поддерживают аритмическую природу «dead in bed syndrome».

### Влияние гипогликемии на смертность в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT

Сердечно-сосудистые заболевания являются преобладающей причиной смерти у больных СД2, поэтому целью трех больших исследований: ACCORD, ADVANCE и VADT было снижение риска развития сердечно-сосудистой патологии. Суммарно в эти исследования было включено почти 24 000 пациентов с большой длительностью СД2, которые были рандомизированы на группы стандартного и интенсивного гликемического контроля для достижения уровня HbA<sub>1c</sub> менее 7,5%. Средний уровень в группе интенсивного контроля в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT составил 6,4, 6,5 и 6,9% по сравнению с 7,5, 7,3 и 8,5% в группе стандартного контроля. Однако строгий гликемический контроль в этих трех исследованиях не снижал риск развития сердечно-сосудистой патологии, и ни в одном из этих исследований не было продемонстрировано положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий и смертность. Более того, исследование ACCORD было досрочно прервано в связи с повышенной смертностью среди пациентов, получавших интенсифицированную терапию. Частота смертности от сердечно-сосудистой патологии была выше в группе интенсивного контроля по сравнению с группой стандартного контроля (2,6 против 1,8%, отношение рисков 1,35; P=0,02). Общая смертность была достоверно выше в группе, получавшей интенсифицированную терапию (5,0 против 4,0%; отношение рисков 1,22; P=0,04).

Во всех этих исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии были достоверно чаще в группе интенсивного контроля по сравнению с группой стандартного контроля (ACCORD: 16,2 против 5,1%; VADT: 21,2 против 9,9%; ADVANCE: 2,7 против 1,5%) (рис. 3). Меньшая частота гипогликемии в исследовании ADVANCE связана с более легким течением, меньшей длительностью СД и более низким HbA<sub>1c</sub> несмотря на меньшее использование инсулина на момент включения в исследование. Кроме того, необходимость в инсулинотерапии в группе

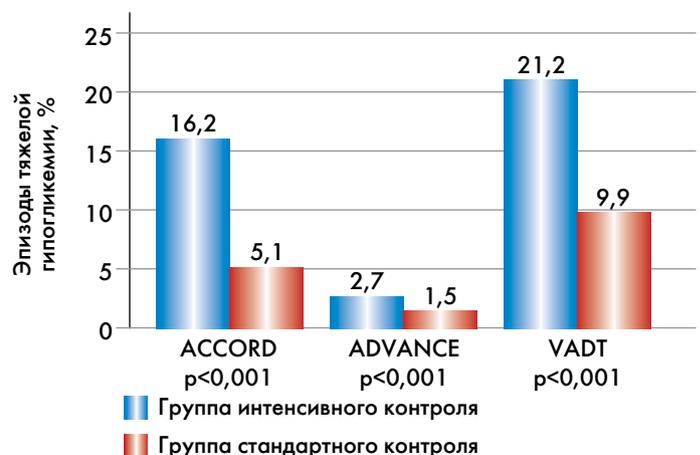


Рис. 3. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT (%)

интенсивного контроля ADVANCE была значительно меньше по сравнению с интенсивной группой в других исследованиях.

Позже исследователями ACCORD, которые ранее не могли объяснить причины более высокой смертности в группе интенсивного контроля, были обнаружены новые результаты [35]. Симптоматическая тяжелая гипогликемия была связана с повышенным риском смерти в каждом исследовании. Некорректированная годовая смертность среди пациентов в группе интенсивного контроля составила 2,8% у пациентов, которые имели один или более эпизодов гипогликемии, потребовавших посторонней помощи по сравнению с 1,2% для лиц без таких эпизодов (53 смерти на 1924 пациенто-лет и 201 смерть на 16315 пациенто-лет соответственно, скорректированное отношение рисков 1,41). Схожий паттерн наблюдался среди участников в группе стандартного контроля (3,7% (21 смерть на 564 пациенто-лет) против 1,0% (176 смертей на 17297 пациенто-лет), скорректированное отношение рисков 2,30%). Однако среди участников с хотя бы одним эпизодом гипогликемии риск смерти был ниже в группе интенсивного контроля по сравнению с группой стандартного контроля. Таким образом, исследователи ACCORD полагали, что симптоматическая тяжелая гипогликемия не является причиной различия смертности между двумя группами исследования, до момента прекращения исследования в группе интенсивного контроля [36]. Однако это заключение не может быть доказано, так как ни длительное мониторирование гликемии, ни холтеровское мониторирование не использовались в исследовании.

Тяжелая гипогликемия вполне может увеличивать риск смерти у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Это риск может быть связан с ухудшением чувствительности к гипогликемии, особенно у пациентов с автономной нейропатией, являющейся важным фактором риска внезапной смерти. Недавний анализ ACCORD [37] подтвердил, что пациенты с кардиальной формой автономной нейропатии умирают в два раза чаще, чем пациенты без нее. Вклад гипогликемии в повышенную смертность в группе интенсивного контроля бывает трудно определить в таких больших исследованиях, как ACCORD. Смерть в результате гипогликемии можно ошибочно отнести к ИБС, т.к. предсмертного измерения гликемии может не быть, а посмертно гипогликемия не определяется.

В отличие от ACCORD, в VADT эпизоды тяжелой гипогликемии были независимым предиктором сер-

дечно-сосудистой (отношение рисков 3,72,  $P < 0,01$ ) и общей смертности (отношение рисков 6,37,  $P = 0,0001$ ). В исследовании ADVANCE не наблюдалось повышения общей или сердечно-сосудистой смертности у пациентов в группе интенсивного контроля. Тем не менее, тяжелая гипогликемия была связана с повышенным риском других различных клинических исходов [38], и авторы предположили, что тяжелая гипогликемия может вносить вклад в эти исходы и быть маркером склонности к этим событиям.

## Заключение

Накопленные к настоящему времени клинические и экспериментальные доказательства свидетельствуют о том, что гипогликемия может приводить к нарушению электрической активности миокарда. Предположительно, это реализуется несколькими путями: активация симпатoadренальной и контринсулярной систем с секрецией различных гормонов и пептидов, влияющих на процессы реполяризации, коронарный кровоток и потребность миокарда в кислороде, непосредственное влияние инсулина на кардиомиоциты и др. Указанные процессы могут приводить к ухудшению миокардиальной перфузии, электрической негетогенности миокарда и нарушению процессов реполяризации. Все это способствует развитию различных, в т.ч. жизнеугрожающих нарушений ритма сердца, которые могут привести к смерти больного СД. Подтверждением этому служат результаты проведенных к настоящему времени клинических и экспериментальных исследований, в которых показана возможность развития аритмии на фоне гипогликемии, а также связь эпизодов гипогликемий с повышенной сердечно-сосудистой и общей смертностью.

В клинической практике следует избегать низкого уровня гликемии у пациентов с СД2 и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. У молодых пациентов использование систем длительного мониторирования гликемии позволит более точно зафиксировать эпизоды гипогликемии, особенно в ночное время, что позволит адекватно скорректировать инсулинотерапию, избежать гипогликемии и снизить потенциальный риск развития нарушения ритма.

*Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов, связанных с рукописью.*

## Литература

- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001 Sep;44 Suppl 2:S14-21.
- Budoff MJ. Not all diabetics are created equal (in cardiovascular risk). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2193-2194. Epub 2008 Aug 7.
- Haffner SM, Lehto S, Rnnemaa T, Py r l K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-234.
- Retnakaran R, Zinman B. Type 1 diabetes, hyperglycaemia, and the heart. *Lancet*. 2008 May 24;371(9626):1790-1799.
- Libby P, Nathan DM, Abraham K, Brunzell JD, Fradkin JE, Haffner SM, Hsueh W, Rewers M, Roberts BT, Savage PJ, Skarlatos S, Wassef M, Rabadan-Diehl C; National Heart, Lung, and Blood Institute; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Working Group on Cardiovascular Complica-

- tions of Type 1 Diabetes Mellitus. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute-National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases working group on cardiovascular complications of type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3489-3493.
6. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008 Jul-Aug;24(5):353-363.
  7. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007 Jun;50(6):1140-1147. Epub 2007 Apr 6.
  8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-2559. Epub 2008 Jun 6.
  9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-2572. Epub 2008 Jun 6.
  10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-139. Epub 2008 Dec 17.
  11. Campbell IW. Dead in bed syndrome: a new manifestation of nocturnal hypoglycaemia? *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):3-4.
  12. Tattersall RB, Gill GV. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 1991 Jan;8(1):49-58.
  13. Marques JL, George E, Peacey SR, Harris ND, Macdonald IA, Cochrane T, Heller SR. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997 Aug;14(8):648-654.
  14. Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Соболев АВ, Кириллов КК, Сеид-Гусейнов АА. Связь гликемии и длительности интервала QT с двигательной активностью у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа. *Проблемы эндокринологии*. 2010;6(56):24-31.
  15. Lee S, Harris ND, Robinson RT, Yeoh L, Macdonald IA, Heller SR. Effects of adrenaline and potassium on QTc interval and QT dispersion in man. *Eur J Clin Invest*. 2003 Feb;33(2):93-98.
  16. Moore RD. Stimulation of Na:H exchange by insulin. *Biophys J*. 1981 Feb;33(2):203-210.
  17. Yue DT, Herzig S, Marban E. Beta-adrenergic stimulation of calcium channels occurs by potentiation of high-activity gating models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Jan;87(2):753-757.
  18. Lee SP, Harris ND, Robinson RT, Davies C, Ireland R, Macdonald IA, Heller SR. Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2005 Jul;48(7):1269-1272. Epub 2005 May 25.
  19. Robinson RT, Harris ND, Ireland RH, Macdonald IA, Heller SR. Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004 Feb;47(2):312-315. Epub 2004 Jan 8.
  20. Lee SP, Yeoh L, Harris ND, Davies CM, Robinson RT, Leathard A, Newman C, Macdonald IA, Heller SR. Influence of autonomic neuropathy on QTc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jun;53(6):1535-1542.
  21. Zierler K. Effect of insulin on membrane potential and potassium content of rat muscle. *Am J Physiol*. 1959 Sep;197:515-523.
  22. Zierler K, Wu FS. Insulin acts on Na, K, and Ca currents. *Trans Assoc Am Physicians*. 1988;101:320-325.
  23. Лаптев ДН, Рябыкина ГВ, Сеид-Гусейнов АА. Изменение длительности интервала QT у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1-го типа. *Кардиология*. 2007;(12):35-38.
  24. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009 Feb;58(2):360-366. Epub 2008 Dec 3.
  25. Thordarson H, Sovik O. Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med*. 1995 Sep;12(9):782-787.
  26. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, Du Caju MV, Rooman RP. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2002 Jul;141(1):59-63.
  27. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2002 Apr;25(4):702-707.
  28. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 1991 Oct;84(4):1516-1523.
  29. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. *Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate*. *Diabetes Care*. 2000 Sep;23(9):1381-1383.
  30. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, Cummings F, Ogston SA, Jung RT, Newton RW, Struthers AD. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ*. 1998 Mar 7;316(7133):745-746.
  31. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Barger G, D'Errico N, Pagano GF, Cavallo-Perin P. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med*. 2002 Apr;251(4):317-324.
  32. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):42-45. Epub 2008 Oct 30.
  33. Ahmet A, Dagenais S, Barrowman NJ, Collins CJ, Lawson ML. Prevalence of nocturnal hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes: a pilot study using continuous glucose monitoring. *J Pediatr*. 2011 Aug;159(2):297-302.e1. Epub 2011 Mar 17.
  34. Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia prevalence in prepubertal children with type 1 diabetes on standard insulin regimen: use of continuous glucose monitoring system. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):662-667.
  35. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Dailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O'Connor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S; ACCORD Investigators. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010 Jan 8;340:b5444.

doi: 10.1136/bmj.b5444.

36. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, Buse JB, Byington RP, Cohen RM, Goff DC Jr, Malozowski S, Margolis KL, Probstfield JL, Schnall A, Seaquist ER; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):983-990.
37. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1578-1584. Epub 2010 Mar 9.
38. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med*. 2010 Oct 7;363(15):1410-1418.

**Лаптев Дмитрий Никитич**

к.м.н, ст.н.с. Института детской эндокринологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: laptevdn@ya.ru**

**Шмушкович Ирина Анатольевна**

аспирант Института диабета, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва