

Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа

© К.А. Попов, А.Ю. Токмакова, И.З. Бондаренко

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН) – осложнение сахарного диабета (СД) с характерной ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического отделов. ДКАН является опасным и коварным осложнением СД, что во многом определяет течение болезни и структуру смертности, однако часто недооценивается и не распознается практикующими врачами. Сбор анамнеза и проведение физикального обследования не являются достаточными для постановки диагноза. Лабораторная диагностика и инструментальные методы оценки ДКАН трудоемки и не всегда доступны. Раннее выявление ДКАН у больных СД – первоначально значимая задача, так как позволяет своевременно начать терапию. На сегодняшний день не существует единого алгоритма диагностики ДКАН у пациентов с различными нарушениями углеводного обмена. Это связано с недостаточным количеством клинических исследований, несовершенными протоколами их проведения. Обзор представляет анализ клинических и экспериментальных исследований, посвященных проблеме ДКАН. Рассмотрены распространенность, факторы риска, возможные пути патогенеза, клинические проявления. Обсуждаются общепринятые и новые методы диагностики, преимущества и недостатки того или иного исследования.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия; вариабельность сердечного ритма; магнитно-резонансная томография сердца; сцинтиграфия

Predictors and diagnosis of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

© Kirill A. Popov, Alla Y. Tokmakova, Irina Z. Bondarenko

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy (DCAN) is a diabetic complication characterised by early dissemination of sympathetic and parasympathetic, small-fibre neuronal degeneration. DCAN is the most dangerous and insidious complication that influences the clinical course and mortality rate of diabetes; however, it is often underestimated and not recognised by practitioners. Medical history and a physical examination are not sufficient for diagnosing DCAN. Laboratory diagnosis and the instrumental methods used to evaluate DCAN are time-consuming and not always available. Early detection of DCAN in diabetic patients is important for the early implementation of therapy. Today, there is no uniform diagnostic algorithm for DCAN in patients with various disorders of carbohydrate metabolism. This is due to the insufficient number of clinical trials and limitations of current protocols.

This review presents an overview of the clinical and experimental studies of DCAN. The epidemiology, clinical manifestations, risk factors and underlying pathogenesis of DCAN are considered. The advantages and disadvantages of conventional and new diagnostic methods are discussed.

Keywords: diabetes; diabetic cardiovascular autonomic neuropathy; heart rate variability; cardiovascular magnetic resonance; radionuclide imaging

Снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР) является предиктором внезапной сердечной смерти, что было известно китайским врачам уже в третьем веке нашей эры: «Если пульс регулярен, как стук дятла или капель дождя о крышу, то пациент умрет в течение четырех дней». В отечественной литературе до последнего времени изменения сердечной мышцы у пациентов с нарушением углеводного обмена именовали диабетической дистрофией миокарда, что было предложено еще в 1935 г. Лангом Г.Ф. [1].

Эпидемиология

Анализ результатов эпидемиологических исследований диабетической автономной нейропатии затруднен в связи с различием критериев отбора пациентов и методов исследования, что ведет к существенной разнице полученных результатов [2].

Фактическая распространенность диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН) не установлена. Признается, что она зависит от воз-

раста пациентов (до 38% у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) (СД1) и до 44% у больных СД 2 типа (СД2) в возрасте 40–70 лет) и продолжительности заболевания [3, 4]. Патологические результаты тестов оценки ВСП выявлены у 7% больных с впервые выявленными СД1 и СД2 [5]. Проведенные исследования указывают на ежегодное увеличение распространенности ДКАН у больных СД2 до 6% и у больных СД1 до 2% соответственно [4, 5, 6].

В 1998 г. исследовательская группа «Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)» наблюдала 1441 больного СД1 и продемонстрировала снижение ВСП у 6,2% испытуемых [6], в то время как Kennedy W. с соавт. наблюдали снижение ВСП во время глубокого дыхания и проведения пробы Вальсальвы у 90% и 88% больных соответственно [7].

Ziegler D. с соавт. исследовали большую когорту пациентов с СД1 и СД2 в 22 медицинских центрах Австрии, Германии, Швейцарии. Патологические результаты тестов ВСП получены у 25,3% пациентов с СД1 и у 34,3% пациентов с СД2 [8].

Распространенность диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с СД2 достигает 30–60% [9].

Несмотря на высокую распространенность и столь серьезный прогноз, о кардиоваскулярных нарушениях при ДКАН практические врачи знают достаточно мало. По данным эпидемиологического исследования А.Л. Вёрткина, О.Н. Ткачёвой, распространенность ДКАН у стационарных больных СД1 и СД2 в г. Москве составила 47,6%: на субклинической стадии – 28%, а на клинической стадии – 19,6%. При этом ДКАН была указана в диагнозе лишь у 2,7% от общего числа пациентов с этим осложнением СД [10].

Патогенез

Патогенез диабетической нейропатии (ДН) сложен и, как все поздние осложнения СД, является результатом взаимодействия многочисленных метаболических, генетических, средовых факторов [11].

Считается, что ключевую роль в развитии нейропатии играет хроническая гипергликемия, это убедительно доказали результаты DCCT [6].

Общепризнано, что в основе поражения нервной системы при СД лежит дегенерация как мембран и оболочек шванновских клеток, так и непосредственно самих аксонов. Следствием этих изменений является замедление проведения нервного импульса [12]. Некоторые авторы указывают в числе патогенетических звеньев автономной кардиальной нейропатии нарушение кровотока и изменения нейротрансмиттерных систем в миокарде [13].

Клинические проявления

Под диабетической кардиомиопатией подразумевают специфические изменения в сердечной мышце, приводящие к развитию диастолической дисфункции левого

желудочка, вкладывая в это понятие весь комплекс кардиальных нарушений при СД (микроангиопатия, автономная нейропатия, интерстициальный кардиосклероз и метаболические сдвиги в кардиомиоците) [14].

Didangelos T. с соавт. считают, что необходимо разграничивать понятия кардиомиопатии и кардиальной нейропатии, основываясь на анализе соотношения структурных и нейровегетативных нарушений сердечной деятельности при СД [15].

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (ADA), к клиническим проявлениям ДКАН относят тахикардию в покое и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, интраоперационную лабильность гемодинамических показателей, безболевого ишемии миокарда.

Уровень норадреналина как специфический показатель нарушения симпто-адреналовой денервации

Основными катехоламинами в плазме крови являются норадреналин и адреналин, отражающие работу симпатической нервной системы. Норадреналин выделяется из симпатических нервных окончаний путем экзоцитоза, и лишь небольшая часть молекул достигает системного кровотока. Таким образом, циркуляция норадреналина в периферической крови отображает симпатическую активность нервной системы всего организма. Выделение адреналина из мозгового слоя надпочечников стимулируется симпатической нервной системой, поэтому циркуляция эпинефрина отражает степень симпатической активации мозгового вещества надпочечников. Концентрации норадреналина и адреналина в плазме могут различаться в зависимости от типа стрессового фактора; плазменный норадреналин в большей степени, чем адреналин реагирует на воздействие холодом, в то время как плазменный адреналин – на гипогликемические состояния и коллапсы. К предшественникам катехоламинов относятся 3,4-дигидрокси-L-фенилаланин и основной нейрональный метаболит норадреналина – 3,4-дигидроксифенилгликоль [16].

Hilsted J. продемонстрировал, что скорость повышения концентрации норадреналина в плазме крови является биохимическим эквивалентом активности симпатической нервной системы. Кинетика катехоламинов может дать более подробную информацию об их продукции и клиренсе, но в качестве диагностического критерия пока недостаточно изучена [17]. В исследовании Christensen N. и соавт. отмечали, что измерение уровня плазменного 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина не позволяет адекватно оценить симпатическую активность, так как этот субстрат является метаболитом нейронального и не нейронального происхождения. Плазменный 3,4-дигидроксифенилгликоль – более чувствительный маркер симпатической активности, чем инертный плаз-

менный норадреналин, а одновременное измерение уровней норадреналина и 3,4-дигидроксифенилгликоля является более информативным [18]. Концентрация катехоламинов у больных СД в целом снижается после выполнения ортостатической пробы, физической нагрузки, гипогликемии и при проведении кардиоваскулярных тестов в сравнении с пациентами без СД. Прирост концентрации норадреналина при субнормальных результатах ортостатической пробы является специфическим, но не чувствительным показателем недостаточности симпатонейронального барорефлекса или нарушения симпато-адреналовой денервации [19].

Конечные продукты гликирования

Гликирование считается основной причиной повреждения белков [20]. На фоне СД этот процесс протекает более активно и может расцениваться как один из факторов, влияющих на развитие осложнений диабета.

Количественный анализ конечных продуктов гликирования, с технической точки зрения, представляет собой серьезную проблему. Во многих исследованиях определение конечных продуктов гликирования производилось с помощью иммунологического анализа [21, 22], но полученные данные не обладали значимой чувствительностью и специфичностью [23–28]. Наиболее точным методом является хроматография с масс-спектрометрической детекцией и количественной оценкой использования стабильных изотопов в качестве заменяемых стандартов, особенно жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией [29, 30].

Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений СД, в том числе и ДКАН, активно изучается. Meergwaldt R. с соавт. продемонстрировали, что оценка аутофлуоресценции кожи позволяет выявить нарушения дистальной вегетативной нервной системы до клинических проявлений ее повреждения и прогнозировать риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Данный метод исследования ДКАН требует дальнейшего изучения [31].

Инструментальная диагностика

Согласно рекомендациям ADA, проведение оценки вегетативной нервной системы необходимо у пациентов с впервые выявленным СД2 и через 5 лет после постановки диагноза СД1, с последующим ежегодным обследованием. Неудовлетворительный гликемический контроль ($HbA_{1c} > 7\%$), выполнение физических упражнений выше средней интенсивности, наличие сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, дислипидемия и курение), а также наличие макро- или микрососудистых осложнений СД являются показанием для проведения кардиоваскулярных тестов. Все клинические тесты должны проводиться у пациентов на фоне прекращения курения, приема алкоголя и введения инсулина не менее чем за 2 ч до исследования. Физическая нагрузка в течение 24 ч до исследования

и такие препараты, как антидепрессанты, антигистаминные, аспирин и мочегонные средства, также могут влиять на результаты, и поэтому должны быть исключены. При интерпретации данных учитывается и возраст пациента, некоторые авторы считают, что активный поиск автономной нейропатии необходимо начинать с пубертата без учета длительности заболевания и качества метаболического контроля [32].

В настоящее время ADA рекомендует использование следующих методов диагностики ДКАН: измерение ЧСС в покое; оценка сердечного ритма при глубоком дыхании; измерение ЧСС и САД в ортостазе; измерение сердечного ритма в пробе Вальсальвы; реакция со стороны ДАД на изометрическую нагрузку; оценка QT-интервала; спектральный анализ ВСР. Однако отсутствие четкого алгоритма интерпретации совокупности этих функциональных тестов, невозможность однозначной оценки результатов некоторых из них (вследствие полиэтиологичности явлений, например, изменения дисперсии интервала QT) лишают эти рекомендации определенности.

Vinic A.I., Ziegler D. (2007) предлагают более точные диагностические критерии автономной кардиальной нейропатии: оценку коэффициента вариации RR-интервалов или высокочастотного компонента спектрального анализа, спектральный анализ сверхнизкочастотных волн и низкочастотных волн, изменение ЧСС при глубоком дыхании, пробе 30:15, коэффициента Вальсальвы и изменение САД при изменении положения тела. Диагноз не вызывает сомнений при отклонении от нормы трех из семи изучаемых параметров, о пограничном состоянии или начинающемся поражении автономной нервной системы говорят два аномальных теста из семи. Авторы говорят о 98–100% специфичности методики [33].

Оценка вариабельности сердечного ритма

В начале 1970-х гг. Ewing D. с соавт. [34] описали 5 простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов: тест Вальсальвы, исследование реакции сердечного ритма на глубокое дыхание и изменение положения тела, ортостатическая проба, проба с изометрической нагрузкой. С тех пор эти тесты нашли широкое применение в клинических исследованиях и в практической медицине.

Оценка ВСР является методом количественной оценки вегетативной активности сердца. Термин означает изменение как числа сердечных сокращений в минуту, так и интервалов RR. ВСР отображает способность сердечно-сосудистой системы к адаптации у здорового человека. Снижение ВСР является проявлением повреждения или нарушения этого механизма и считается наиболее ранним клиническим проявлением ДКАН [33].

Снижение ВСР часто отражает манифестацию СД2 у лиц с нарушением толерантности к глюкозе, не зависящую от возраста пациента. Связь между ДКАН и длительностью диабета до сих пор не ясна. Симптомы и клинические признаки вегетативной дисфункции

у многих пациентов с СД1 и СД2 могут быть стабильными в течение нескольких лет, несмотря на прогрессирование ДКАН, что подчеркивает необходимость в достоверной и объективной экспертизе методов ранней стратификации риска [6, 35].

По мнению Шайдуллиной М.Р. с соавт., вариабельность гликемии на протяжении суток более 9 ммоль/л, склонность к гипогликемическим состояниям, наличие поздних осложнений СД значимо снижают ВСП и значительно увеличивают вероятность развития ДКАН [36].

В настоящее время большинство исследователей пользуются предложенными в 1996 г. Европейским обществом кардиологов и Северо-Американским электрофизиологическим обществом стандартами измерений, физиологической интерпретации ВСП и рекомендациями по клиническому использованию этого метода.

В клинической практике вариабельность ритма сердца часто оценивают, используя анализ 24-часовой записи ЭКГ. Этот метод хорошо изучен, но вызывает некоторые трудности для базового использования, так как стандартизация его невозможна из-за длительности времени записи [2].

Существуют следующие методики анализа ВСП: методы временной (статистический (математический) и геометрический (вариационная пульсометрия)) и частотной области. В диабетологической практике используют, как правило, параметры статистического и спектрального анализа [33].

В России получила широкое распространение кардиоинтервалография, изменение коэффициентов которой также изучают у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Выявлена положительная корреляция между изменениями параметров кардиоинтервалографии и диастолической дисфункции сердца [37].

Существуют трудности в дифференциальной диагностике ДКАН с другими кардиоваскулярными патологиями. Подобная проблема диагностики ДКАН существовала и для пациентов с сочетанием СД и хронической сердечной недостаточности. Стронгин Л.Г. с соавт. предложили критерий диагностики ДКАН у таких больных, разработанный с помощью временного анализа ВСП и оценки стандартного отклонения интервалов между нормальными синусовыми кардиоинтервалами (SDNN). В качестве критерия наличия ДКАН предложено значение $SDNN < 33$ мс. [38]. Для диагностики ДКАН у больных СД2 в подострой стадии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ предпочтительнее использовать исследование ВСП методом вариационной ритмограммы. Критерием наличия ДКАН является значение площади «облака» скаттерограммы $S571 \leq \text{мс}^2$. Данный критерий можно использовать для диагностики этого осложнения СД в популяции пациентов с инфарктом миокарда в подострой стадии [39].

Барорефлекторная чувствительность

В организме человека изменение гемодинамических показателей регистрируется в специфических участках

артериального русла, в частности в бифуркации сонных артерий и дуге аорты. Полученная информация достигает ствола головного мозга по афферентным волокнам и вызывает двойной ответ: вагусный и симпатический. Повышение АД приводит к уменьшению влияния симпатической нервной системы на сосуды и сердце посредством активации блуждающего нерва, и, как следствие, происходит снижение ЧСС и АД. В конечном результате, снижение АД обусловлено уменьшением сердечного выброса, связанным с брадикардией и прямым вазодилатирующим действием на сосуды вторично-активированной симпатической нервной системы. Таким образом, для адекватного определения барорефлекторной функции необходима оценка вагусной эфферентной активности (изменение ЧСС в ответ на изменение АД) и симпатической эфферентной активности, в основном направленной на артерии [40]. Существует трудность в оценке симпатической эфферентной активности в клинических условиях, однако в эксперименте возможно проведение микронейрографии [41]. На практике термин «барорефлекторная чувствительность» (БРЧ) обычно применяется для оценки вагусного влияния на сердце и изменения ЧСС в ответ на колебания САД. Оценка БРЧ является интересным методом, так как он сочетает в себе информацию, получаемую при измерении пульса и артериального давления.

Оценка вагусного влияния на сердце с помощью БРЧ может быть выполнена в условиях фармакологической или физической нагрузки, кроме того, возможно определение исходных колебаний АД. Во всех случаях реакция ЧСС на изменения АД определяется количественно. Ни один из методов оценки БРЧ на сегодняшний день не продемонстрировал клинической значимости или достоверного преимущества над другими. В многоцентровых исследованиях показано, что оценка БРЧ обладает самостоятельной прогностической значимостью у больных с ССЗ [42, 43, 44] и СД [45].

Таким образом, нет единого мнения о возможности применения БРЧ в качестве диагностического критерия ДКАН. У пациентов без ДКАН на ранних этапах функциональные нарушения БРЧ [46] могут исчезать при уменьшении массы тела, соблюдении диеты [47] и улучшении физической подготовки [48]. Оценку БРЧ можно проводить для выявления факторов риска ДКАН у больных СД.

Микронейрография

Симпатическая активность нерва мышцы (САНМ), т.е. всплески эфферентной симпатической активности в скелетных мышцах в состоянии покоя или в ответ на различные физиологические раздражители, может быть записана и измерена с помощью микроэлектродов, установленных на пучок дистального симпатического нерва кожи или мышцы (микронейрография), чаще на уровне малоберцового нерва. Частота всплесков увеличивается во время снижения артериального давления, и наоборот [40].

В связи с инвазивностью и трудоемкостью исследования микронейрография не применяется у больных с ДКАН в рутинной практике, однако, будучи самым достоверным показателем симпатической активности, оценка САНМ является диагностически значимым исследованием [40].

Увеличение САНМ в покое, связанное с гиперинсулинемией и приемом углеводов, описано Huggett R. с соавт. у пациентов с СД2, имеющих нарушения вегетативной нервной системы, инсулинорезистентность и избыточную массу тела [49]. Достоверность оценки САНМ обратно пропорциональна весу больного. Напротив, в исследовании Hoffman R. у больных СД1 наблюдалось примерно двукратное снижение САНМ по сравнению с пациентами без СД [50]. Хотя воспроизводимость исследования у больных СД схожа со здоровыми добровольцами, намного сложнее получить хорошее качество записи у лиц этой группы, что, по всей видимости, связано со снижением проводимости симпатических нервных волокон [40].

Эхокардиография

Эхокардиография является надежным, неинвазивным, относительно недорогим методом визуализации гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), снижения систолической и диастолической функций миокарда. Кроме того, она имеет прогностическое значение для пациентов с диабетической кардиомиопатией.

Раннее ухудшение функции миокарда характеризуется уменьшением заполнения желудочка на начальном этапе диастолы при нормальной фракции выброса. Удлинение времени изоволемического расслабления миокарда и увеличение наполнения предсердий подтверждают снижение его диастолической функции [51].

Ранние эхокардиографические исследования Dumesnil J. с соавт. (1991) показали, что снижение диастолической функции миокарда у половины популяции больных СД не диагностируется при помощи ЭхоКГ. Это связано с тем, что для оценки степени диастолической дисфункции используются традиционные эхокардиографические показатели и у обследуемых с нормотонией, что ведет к выявлению диастолической дисфункции лишь у 60% больных [52].

Структурные изменения общей сонной артерии у больных СД2 с ДКАН характеризуются увеличением общего диаметра за счет толщины комплекса интима-медиа (ТИМ). По мнению Бондарь И.А. с соавт., необходимо всем больным СД2 с ДКАН проводить исследование ТИМ с целью раннего выявления атеросклероза и своевременного назначения лечения [53].

Магнитно-резонансная томография сердца

Магнитно-резонансная томография сердца (МРТС) – метод исследования, который имеет клинические перспективы в диагностике кардиомиопатий,

обусловленных эндокринологическими заболеваниями, в том числе СД. МРТС позволяет оценить все параметры и индексы, доступные методу ЭхоКГ, но в то же время делает их более зримыми, измерения – повторяемыми и гораздо более доступными восприятию. МРТС предоставляет возможность визуализировать фиброзные и рубцовые изменения, определить объем сохранного и фиброзированного миокарда, оценить миокардиальную перфузию с выявлением участков микрососудистой обструкции [54, 55].

Последние достижения в аппаратном и программном обеспечении МРТС привели к значительному улучшению качества изображения и уменьшению времени визуализации. Разрабатываются новые методы автоматической и надежной оценки параметров кровотока, функции и морфологии сердца [57].

Одной из причин развития микрососудистой ишемии миокарда является СД, проведение МРТС с добутамином и гадолинием позволяет выявить не только сегментарные и фокальные дефекты миокардиальной перфузии, но и снижение общего и регионального кровотока миокарда [56].

Исследование с введением вазодиллятора (дипиридамола) у пациентов с ДКАН выявляет сниженный ответ миокардиальной перфузии. Патогенетическим механизмом, лежащим в основе этого явления, может быть уменьшение симпатоторегулируемой коронарной вазодилляции, снижение способности поддерживать среднее артериальное давление на фоне системной вазодилляции или оба эти механизма [57].

Индекс резерва миокардиальной перфузии (ИРМП) – показатель коронарной микроваскулярной функции. МР-изображения, полученные в покое и при стресс-нагрузке (инфузия аденозина), обработанные посредством программы ViewForum, были проанализированы Shivu G. с соавт. [58], на их основе рассчитаны пиковые повышения свечения миокарда ЛЖ по отношению к крови в его полости. ИРМП рассчитывался как отношение пикового свечения при стресс-нагрузке к пиковому свечению в покое. В исследовании было показано, что у молодых пациентов с неосложненным СД1 имеет место нарушение энергетического резерва, не зависящее от продолжительности заболевания и состояния коронарных сосудов.

МРТ является перспективным направлением в диагностике ДКАН. В исследовании DCCT/EDIC [55] при выполнении МРТ значимого различия индексов функций ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, ударный объем, фракция выброса) у пациентов с ДКАН+ или ДКАН- не выявлено. Однако наличие ДКАН ассоциируется с увеличением массы ЛЖ, изменениями структур, характерными для концентрического ремоделирования, а также увеличенным сердечным выбросом.

Оценка торсии (поворот, скручивание) и растяжения ЛЖ дает информацию о локальной или глобальной деформации кардиальной ткани. Торсия представляет собой поворот верхушки относительно основания сердца

вдоль длинной оси, который возникает в результате сокращения косых спиралевидных слоев миофибрилл. Период быстрого раскручивания следует за максимальным скручиванием и происходит главным образом во время изоволевмической релаксации. Вращение верхушки против часовой стрелки во время систолы в норме предшествует вращению основания по часовой стрелке. Нарушение функции субэндокардиальных волокон приводит к задержке и замедлению вращения верхушки. Это влечет за собой парадоксальный эффект увеличения скручивания и раскручивания в результате синхронизации ротации верхушки и основания сердца. Увеличения поворота и растяжения ЛЖ могут являться чувствительными и ранними показателями начальной стадии систолической дисфункции ЛЖ при СД. МРТС выявляет увеличение кардиальной торсии у пациентов с СД1 и СД2 с нормальной фракцией выброса [59, 60].

Наиболее ранним признаком формирующейся ДКАН является диастолическая дисфункция, проявляющаяся нарушением релаксации и пассивного заполнения левого желудочка [55]. Исследование диастолической функции при помощи МРТС редко проводится в клинической практике, однако базовая оценка релаксации и ригидности ЛЖ может быть получена при измерении размеров левого предсердия с единовременной фазово-контрастной оценкой трансмитрального потока. Также к традиционным методикам МРТС оценки диастолической дисфункции относятся радиочастотное тегирование миокарда, оценка легочного венозного кровотока и кривой наполнения ЛЖ [61, 62].

К новым методикам МРТС визуализации диастолической дисфункции относятся отслеживание стенок миокарда фракционного изменения площади ЛЖ, сократительной функции левого предсердия и 4D скоростное картирование. Представленные новые способы диагностики диастолической дисфункции требуют минимальной последующей обработки при выполнении МРТ, что позволяет их применять в рутинной клинической практике. 4D скоростное картирование представляет собой перспективную методику оценки внутривентрикулярного градиента давления и может помочь квалифицировать нарушения релаксации [62].

Еще одним показателем МРТС для определения диастолической дисфункции является индекс релаксации напряжения (ИРН) — новый параметр, который используется для оценки деформаций миокарда при релаксации ЛЖ. Диастолическая функция может быть исследована методом оценки периферических искривлений при напряжении/релаксации стенки миокарда. Обследование при помощи МРТС с определением ИРН больших когорт пациентов без диагностированной сердечно-сосудистой патологии в течение 8 лет показало высокую независимую прогностическую ценность ИРН для прогнозирования сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий, не зависящих от установленных факторов риска и маркеров субклинического течения сердечно-сосудистого заболевания [63].

Внедрение ныне существующих и поиск новых методик МРТС визуализации диастолической дисфункции

ЛЖ у пациентов с СД видится ключом к ранней диагностике ДКАН.

Радионуклидная диагностика

Непосредственная оценка симпатической иннервации сердца возможна при использовании катехоламинов, меченных радиоактивными изотопами, или симпатомиметических агентов, которые активно захватываются нервными окончаниями. Привлекательность этого метода заключается в том, что он позволяет сразу охарактеризовать области нарушения иннервации органов. Пока неясно, сможет ли радионуклидная диагностика непосредственно оценить функцию нервных окончаний. Важным ограничением является то, что изображение зависит от доставки агента по коронарной системе. У пациентов с сужением коронарных артерий или артериол результаты могут быть ложноотрицательными, что связано со снижением коронарного кровоснабжения, поэтому требуются дополнительные методы исследования для оценки кровотока [40].

Можно напрямую оценить целостность как парасимпатических, так и симпатических нервных волокон, однако отмечается малочисленность исследований по парасимпатическому отделу иннервации. Оценка симпатической нервной системы сердца до и после введения фармпрепарата может предоставить информацию об особенностях функции нейронов [40].

Для визуализации симпатической нервной системы сердца используются четыре вида меченых атомов: [¹²³I]-метайодбензилгуанидин, [¹¹C]-метагидроксиэфедрин, 6-[¹⁸F]-дофамин и [¹¹C]-эпинефрин [64].

Интерпретация результатов исследований с использованием аналогов симпатических нейромедиаторов осложняется тем, что изменение активности симпатической нервной системы может влиять на их накопление, что часто не учитывается при трактовке клинических результатов. В модели изолированного сердца крысы DeGrado T. с соавт. отметили, что повышение концентрации норадреналина в кровоснабжении приводило к увеличению скорости выведения [¹¹C]-метагидроксиэфедрина. С другой стороны, при высоких концентрациях норадреналина происходил ненейрональный захват и нарушение накопления в клетках миокарда [¹¹C]-метагидроксиэфедрина, что является причиной неточности исследования [65].

Кроме того, интерпретация раннего накопления [¹²³I]-метайодбензилгуанидина миокардом затруднена при избыточной массе тела и повышении диастолического давления, что связано с уменьшением накопления изотопа [66].

Трудности и задержки в получении адекватного изображения могут усложнять интерпретацию измерений. Накопление меченых атомов полностью зависит от кровоснабжения миокарда, поэтому необходимо параллельно анализировать микроциркуляторный кровоток. Использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) позволяет количественно рассчитать индекс накопления.

Однако несмотря на то, что нарушения регионального кровоснабжения могут быть исключены при помощи однофотонного эмиссионного компьютерного томографа, количественный анализ регионального кровоснабжения миокарда не может быть выполнен этим методом. Ишемия или повреждение миокарда также приводят к нарушению сердечной иннервации, которое может не выявляться кардиоваскулярными тестами [40]. Аноксия резко снижает эффективность везикулярной секвестрации и таким образом ускоряет период полураспада меченых атомов, что приводит к ложной картине нарушения иннервации сердца. Сообщается, что дисфункция ЛЖ при СД также уменьшает поглощение [¹²³I]-метайодбензилгуанидина и увеличивает скорость выведения [67].

Заключение

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует единый алгоритм ранней диагностики ДКАН как при СД1, так и при СД2.

На основании данных современной литературы оценка ВСП при выполнении кардиоваскулярных тестов представляется клинически значимой. Этот показатель содержит ключевую информацию о симпатической и парасимпатической вегетативной активности сердечно-сосудистой системы. Однако достоверность полученных результатов во многом зависит от квалификации специалиста, его навыков использования математического анализа и умения интерпретировать возможные технические артефакты, способные повлиять на результаты исследования.

Сцинтиграфия напрямую оценивает целостность структуры симпатической нервной системы сердца, однако взаимосвязь между уменьшением накопления/выведения радиоактивной метки и состоянием данного отдела нервной системы недостаточно изучена. Необходимо комбинировать визуализирующие методики и исследования с использованием фармпрепаратов. Сцинтиграфия с [¹²³I]-метайодбензилгуанидином и однофотонная эмиссионная компьютерная томография широко применяются и доступны в большинстве крупных клинических центров, однако использование этого препарата для оценки симпатической нервной системы сердца до настоящего времени не одобрено.

МРТС — одно из перспективных направлений диагностики ДКАН, позволяющее не только выявлять раннюю манифестацию осложнения, но и прогнозировать развитие сердечной недостаточности и фибрилляции предсердий у больных СД, что является неоспоримым достоинством этой методики при проведении скрининга.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Попов К.А. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Токмакова А.Ю. — анализ полученных данных, написание текста; Бондаренко И.З. — концепция и дизайн исследования.

Список литературы | References

1. Ланг Г.Ф. Вопросы кардиологии. — Л.: ОГИЗ; 1936. [Lang G.F. *Voprosy kardiologii*. Leninrad: OGIZ; 1936. (in Russ.)]
2. Schonauer M, Thomas A, Murbach S, et al. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):336-344. doi: 10.3132/dvdr.2008.047
3. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, et al. Autonomic Symptoms and Diabetic Neuropathy: A population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-2947. doi: 10.2337/diacare.27.12.2942
4. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886-2893. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.837369
5. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-1579. doi: 10.2337/diacare.26.5.1553
6. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-423. doi: 10.1007/s001250050924
7. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*. 1995;45(4):773-780. doi: 10.1212/wnl.45.4.773
8. Ziegler D, Gries F, Mühlen H, et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacon Multicenter Study Group. *Diabete & metabolisme*. 1992;19(1 Pt 2):143-151
9. Konduracka E, Cieslik G, Galicka-Latala D, et al. Myocardial dysfunction and chronic heart failure in patients with long-lasting type 1 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Acta Diabetol*. 2013;50(4):597-606. doi: 10.1007/s00592-013-0455-0
10. Ткачёва О.Н., Вёрткин А.Л. *Диабетическая автономная нейропатия (руководство для врачей)*. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2009. [Tkacheva ON, Verkin AL. *Diabeticheskaya avtonomnaya neyropatiya (rukovodstvo dlya vrachej)*. Moscow: GEOTAR – Media; 2009. (in Russ.)]
11. Cameron NE, Eaton SEM, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2001;44(11):1973-1988. doi: 10.1007/s001250100001
12. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4-18. doi: 10.1111/jdi.12042
13. Debono M, Cachia E. The impact of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? *Auton Neurosci*. 2007;132(1):1-7.
14. Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart*. 2006;92(3):296-300. doi: 10.1136/hrt.2005.067231
15. Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, et al. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Normotensive Type 1 Diabetic Patients With or Without Autonomic Neuropathy: A radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care*. 2003;26(7):1955-1960. doi: 10.2337/diacare.26.7.1955
16. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, et al. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 2003;60(8):1327-1332. doi: 10.1212/01.wnl.0000058766.46428.f3
17. Hilsted J. Catecholamines and diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1995;12(4):296-297.
18. Christensen NJ, Deigaard A, Hilsted J. Plasma dihydroxyphenylglycol (DHPG) as an index of diabetic autonomic neuropathy. *Clin Physiol*. 1988;8(6):577-580.
19. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C. et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes*. 1997;46(7):1172-1181.

20. Thornalley PJ. Clinical significance of glycation. *Clin Lab*. 1999;45:263–273.
21. Kilhovd BK, Giardino I, Torjesen PA, et al. Increased serum levels of the specific AGE-compound methylglyoxal-derived hydroimidazolone in patients with type 2 diabetes. *Metabolism*. 2003;52(2):163-167. doi: 10.1053/meta.2003.50035
22. Sugimoto K, Nishizawa Y, Horiuchi S, Yagihashi S. Localization in human diabetic peripheral nerve of N ϵ -carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia*. 1997;40(12):1380-1387. doi: 10.1007/s001250050839
23. Koito W, Araki T, Horiuchi S, Nagai R. Conventional antibody against Nepsilon-(carboxymethyl)lysine (CML) shows cross-reaction to Nepsilon-(carboxyethyl)lysine (CEL): immunochemical quantification of CML with a specific antibody. *J Biochem*. 2004;136(6):831-837. doi: 10.1093/jb/mvh193
24. Drusch S, Faist V, Erbersdobler HF. Determination of N ϵ -carboxymethyllysine in milk products by a modified reversed-phase HPLC method. *Food Chemistry*. 1999;65(4):547-553. doi: 10.1016/s0308-8146(98)00244-1
25. Thornalley PJ, Argirova M, Ahmed N, et al. Mass spectrometric monitoring of albumin in uremia. *Kidney Int*. 2000;58(5):2228-2234. doi: 10.1111/j.1523-1755.2000.00398.x
26. Ahmed N, Thornalley PJ, Luthien R, et al. Processing of protein glycation, oxidation and nitrosation adducts in the liver and the effect of cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;41(6):913-919. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.007
27. Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R, et al. Profound mishandling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1471-1485. doi: 10.1681/ASN.2004080635
28. Miki Hayashi C, Nagai R, Miyazaki K, et al. Conversion of Amadori Products of the Maillard Reaction to N ϵ -(carboxymethyl)lysine by Short-Term Heating: Possible Detection of Artifacts by Immunohistochemistry. *Lab Invest*. 2002;82(6):795-808. doi: 10.1097/01.lab.0000018826.59648.07.
29. Thornalley PJ, Battah S, Ahmed N, et al. Quantitative screening of advanced glycation endproducts in cellular and extracellular proteins by tandem mass spectrometry. *Biochem J*. 2003;375(Pt 3):581-592. doi: 10.1042/BJ20030763
30. Lieuw-A-Fa MLM, van Hinsbergh VWM, Teerlink T, et al. Increased levels of N-(carboxymethyl)lysine and N-(carboxyethyl)lysine in type 1 diabetic patients with impaired renal function: correlation with markers of endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(3):631-636. doi: 10.1093/ndt/gfg619
31. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, et al. Skin autofluorescence is a strong predictor of cardiac mortality in diabetes. *Diabetes care*. 2007;30(1):107-112. doi: 10.2337/dc06-1391
32. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(1):69-78. doi: 10.1016/j.numecd.2010.07.005
33. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387-397. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949
34. Ewing DJ. Cardiovascular Reflexes and Autonomic Neuropathy. *Clin. Sci. Mol. Med*. 1978;55(4):321-327. doi: 10.1042/cs0550321
35. LeVitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik AI. The Natural Progression of Autonomic Neuropathy and Autonomic Function Tests in a Cohort of People With IDDM. *Diabetes Care*. 1996;19(7):751-754. doi: 10.2337/diacare.19.7.751
36. Шайдуллина М.Р., Валева Ф.В., Якулов Э.З. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – № 3. – С. 84-89. [Shaidullina MR, Valeeva FV, Yakupov EZ. Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2013;16(3):84-89. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-821
37. Кузнецова И.Г., Насташева Т.Л., Денисенко В.Р., и др. Диастолическая функция миокарда и автономная кардиальная нейропатия у детей при сахарном диабете типа 1 // Сахарный диабет. – 2002. – Т. 5. – № 2. – С. 10-13. [Kuznetsova IG, Nastausheva TL, Denisenko VP, et al. Diastolicheskaya funktsiya miokarda i avtonomnaya kardial'naya neyropatiya u detey pri sakharom diabete tipa 1. *Diabetes mellitus*. 2002;5(2):10-13. (in Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5470
38. Стронгин Л.Г., Ботова С.Н., Починка И.Г. Проблемы диагностики кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Практическая медицина. – 2008. – Т. 6. – № 3 – С. 15-18. [Strongin LG, Botova SN, Pochinka IG. Problemy diagnostiki kardiovaskul'arnoy avtonomnoy neyropatii u bol'nyh sakharom diabete 2 tipa, stradajushih hronicheskoy serdечноj nedostatochnost'ju. *Prakticheskaja medicina*. 2008;6(3):15-18. (in Russ.)]
39. Бушуева А.В., Ботова С.Н., Починка И.Г., и др. Диагностика кардиоваскулярной автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа с подострой стадией инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 53-58. [Bushueva AV, Botova SN, Pochinka IG, et al. Diagnostika kardiovaskul'arnoy avtonomnoy neyropatii u bol'nykh sakharom diabete 2-go tipa s podostroy stadiej infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2016;8(2):53-58. (in Russ.)]
40. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, et al. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):654-664. doi: 10.1002/dmrr.1224
41. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity in Essential and Secondary Hypertension. *Hypertension*. 1998;31(1):68-72. doi: 10.1161/01.hyp.31.1.68
42. Rovere MTL, Bigger JT, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1998;351(9101):478-484. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11144-8
43. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(2):193-199. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.034
44. Johansson M, Gao SA, Friberg P, et al. Baroreflex effectiveness index and baroreflex sensitivity predict all-cause mortality and sudden death in hypertensive patients with chronic renal failure. *J Hypertens*. 2007;25(1):163-168. doi: 10.1097/01.hjh.0000254377.18983.eb
45. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Impaired Autonomic Function Is Associated With Increased Mortality, Especially in Subjects With Diabetes, Hypertension, or a History of Cardiovascular Disease: The Hoorn Study. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1793-1798. doi: 10.2337/diacare.24.10.1793
46. Rosengard-Barlund M, Bernardi L, Fagerudd J, et al. Early autonomic dysfunction in type 1 diabetes: a reversible disorder? *Diabetologia*. 2009;52(6):1164-1172. doi: 10.1007/s00125-009-1340-9
47. Alvarez GE, Davy BM, Ballard TP, et al. Weight loss increases cardioagal baroreflex function in obese young and older men. *Am J Physiol*. 2005;289(4):E665-E669. doi: 10.1152/ajpendo.00487.2004
48. Loimaala A, Huikuri HV, Koobi T, et al. Exercise Training Improves Baroreflex Sensitivity in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(7):1837-1842. doi: 10.2337/diabetes.52.7.1837
49. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, et al. Disparity of autonomic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):172-179. doi: 10.1007/s00125-004-1601-6
50. Hoffman RP, Sinkey CA, Anderson EA. Microneurographically determined muscle sympathetic nerve activity levels are reproducible in insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 1998;12(6):307-310. doi: 10.1016/S1056-8727(98)00010-5
51. Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:883-903. doi: 10.2147/VHRM.S11681.
52. Dumesnil J. G. Gaudreault, G., Honos, G. N., et al. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991;68(5):515–519.
53. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17. – № 2. – С. 41-46. [Bondar' IA, Demin AA, Shabel'nikova OY. Morphological and functional parameters of the heart and vessels in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):41-46. (in Russ.)] doi: 10.14341/DM2014241-46
54. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation*. 2010;121(21):2317-2325. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191
55. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):447-454. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.028
56. Atilil AK, Schuster A, Nagel E, et al. Quantification in cardiac MRI: advances in image acquisition and processing. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26 Suppl 1:27-40. doi: 10.1007/s10554-009-9571-x
57. Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, et al. Decreased Myocardial Perfusion Reserve in Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes*. 2002;51(11):3306-3310. doi: 10.2337/diabetes.51.11.3306
58. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2010;121(10):1209-1215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273
59. Piya MK, Shivu GN, Tahrani A, et al. Abnormal left ventricular torsion and cardiac autonomic dysfunction in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(8):1115-1121. doi: 10.1016/j.metabol.2010.12.004

60. Young AA, Cowan BR. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular magnetic resonance*. 2012;14(1):49.
61. Caudron J, Fares J, Bauer F, Dacher JN. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics*. 2011;31(1):239-259. doi: 10.1148/rg.311105049
62. Kowallick JT, Edelmann F, Lotz J, et al. Imaging diastolic dysfunction with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiol Ther*. 2014;1(4):58-64.
63. Ambale-Venkatesh B, Armstrong AC, Liu CY, et al. Diastolic function assessed from tagged MRI predicts heart failure and atrial fibrillation over an 8-year follow-up period: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(4):442-449. doi: 10.1093/ehjci/je1189
64. Raffel DM, Wieland DM. Assessment of cardiac sympathetic nerve integrity with positron emission tomography. *Nucl. Med. Biol.* 2001;28(5):541-559.
65. DeGrado TR, Hutchins GD, Toorongian SA, et al. Myocardial kinetics of carbon-11-meta-hydroxyephedrine: retention mechanisms and effects of norepinephrine. *J Nucl Med*. 1993;34(8):1287-1293.
66. Mäntysaari M, Kuikka J, Mustonen J, et al. Measurement of myocardial accumulation of 123I-metaiodobenzylguanidine for studying cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Clin Auton Res*. 1996;6(3):163-169. doi: 10.1007/bf02281904.
67. Sugiyama T, Kurata C, Tawarahara K, Nakano T. Is abnormal iodine-123-MIBG kinetics associated with left ventricular dysfunction in patients with diabetes mellitus? *J Nucl Cardiol*. 2000;7(6):562-568. doi: 10.1067/mnc.2000.108606

Информация об авторах [Authors Info]

Попов Кирилл Андреевич, клинический ординатор [Kirill A. Popov, clinical resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11, Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5673-2652>; e-mail: mbinfakare@mail.ru.

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н., гл.н.с. [Alla Y. Tokmakova, MD, PhD, chief research associate]; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru.

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н., гл.н.с. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD, chief research associate]; eLibrary SPIN: 4524-4803; e-mail: iz_bondarenko@mail.ru.

Цитировать:

Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — № 3. — С. 185-193. doi: 10.14341/8156

To cite this article:

Popov KA, Tokmakova AY, Bondarenko IZ. Predictors of cardiac autonomic nervous dysfunction in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2017;20(3):185-193. doi: 10.14341/8156