

Вегетативный дисбаланс: предвестник несчастья или луч надежды?

A. I. Vinik, R. E. Maser, D. Ziegler

Резюме

Давно признано, что сердечная автономная нейропатия увеличивает заболеваемость и смертность при сахарном диабете (СД) и может быть более убедительным предиктором сердечно-сосудистых событий, чем традиционные факторы риска. Значительная доля заболеваемости и смертности теперь может быть отнесена на счет вегетативного дисбаланса между симпатической и парасимпатической системами регулирования сердечно-сосудистой функции. Новые и внезапно возникающие синдромы включают ортостатическую тахикардию, ортостатическую брадикардию и невозможность использовать частоту сердечных сокращений для регулировки интенсивности упражнений из-за тахикардии в состоянии покоя. Недавние исследования показали, что вегетативная неустойчивость может быть предиктором риска внезапной смерти при усилении контроля гликемии. В обзоре рассматривается связь между вегетативной дисфункцией и ролью воспалительных цитокинов и адипоцитокинов, повышающих сердечно-сосудистый риск. Кроме того, в материале обсуждаются условия вегетативного дисбаланса, связанные с сердечно-сосудистым риском. В общих чертах описаны потенциальные подходы к лечению, направленному на восстановление вегетативного баланса. *Diabet. Med.* 28, 643–651 (2011)

Введение

Физиологическая деятельность сердечно-сосудистой системы находится под контролем вегетативной нервной системы. Анализ вариабельности сердечного ритма является неинвазивным ЭКГ методом для оценки общей вегетативной активности. Анализ вариабельности сердечного ритма, совокупно с анализом дыхательной функции, независимо и одновременно оценивает парасимпатическую и симпатическую активность [1] и тем самым предоставляет информацию относительно вегетативного баланса сердечно-сосудистой системы. Вегетативный баланс предусматривает сложные взаимодействия нескольких физиологических механизмов, которые направлены на поддержание частоты сердечных сокращений и

артериального давления в пределах нормы. Недавние исследования показали, что вегетативная дисфункция (то есть повышенная активность симпатической нервной системы и подавленная активность парасимпатической нервной системы) снижает способность вегетативной нервной системы регулировать сердечно-сосудистую систему. Новые и возникающие синдромы включают ортостатическую тахикардию, ортостатическую брадикардию и неспособность использовать частоту сердечных сокращений для регулирования интенсивности упражнений из-за наличия тахикардии в покое.

В контексте накопления данных о двусторонней направленности взаимодействий между симпатическими и парасимпатическими эфферентными путями на различных уровнях спинного мозга и в органах-мишенях [2] представляется вполне возможным, что вегетативная неустойчивость может оказаться ключевым компонентом, вовлеченным как в этиологию, так и в клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний.

Заболеваемость и смертность

Сердечная автономная нейропатия, определяемая измерением аномалий парасимпатической

A. I. Vinik

Eastern Virginia Medical School, Strelitz Diabetes Research Center and Neuroendocrine Unit, Norfolk, VA

R. E. Maser

Department of Medical Technology, University of Delaware, Newark, DE, USA

D. Ziegler

Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center at the Heinrich Heine University, Department of Metabolic Diseases, University Hospital, Düsseldorf, Germany

и симпатической нервной системы, является одной из основных причин заболеваемости и смертности, ассоциируемой с высоким риском сердечных аритмий и внезапной смерти, вероятно, связанной с бессимптомной ишемией миокарда. Сердечно-сосудистые события являются основной причиной повышенной смертности среди пациентов с СД как 1, так и 2 типа [3]. Распространенность сердечной автономной нейропатии значительно варьирует в зависимости от критериев, используемых для определения сердечной автономной нейропатии, методики оценки и изучаемой когорты пациентов. Они варьируются от такого низкого показателя как 1,6-2,6 % в когорте первичной профилактики в исследовании Diabetes Control and Complications (DCCT) [4] до таких высоких цифр как 90 % среди пациентов с СД 1 типа и большой продолжительностью заболевания, которые были потенциальными кандидатами на установление трансплантата поджелудочной железы [5]. В большой когорте пациентов с СД 1 и 2 типа Zigler и его коллеги, используя заданную вариабельность сердечного ритма и спектральный анализ интервалов R-R, выявили, что 25,3 % пациента с СД 1 типа и 34,3 % с СД 2 типа имели аномальные показатели [6]. Даже стадия предиабета (нарушения толерантности к глюкозе) ассоциировалась со снижением парасимпатической модуляции сердца и сдвигом в сторону усиления симпатического тонуса. Таким образом, парасимпатической тонус может снижаться в меру того, как вегетативный дисбаланс смещается в сторону усиления симпатического тонуса, на фоне перехода от нормальной толерантности к глюкозе к нарушенной толерантности к глюкозе и, наконец, развития СД [7].

Исследования показывают, что снижение вариабельности сердечного ритма как маркер вегетативной дисфункции имеет тяжелые последствия в плане заболеваемости (например, прогрессирования коронарного атеросклероза) и смертности [8], независимо от сердечно-сосудистых факторов риска в различных популяциях, в том числе у лиц с предиабетом и СД [9,10]. Что касается лиц с диабетом 1 типа, то риск смерти на фоне данного маркера возрастает в четыре раза [11]. Очевидно, что роль вегетативного дисбаланса и механизмов, лежащих в основе этого риска, требуют дальнейшего изучения, если мы хотим добиться пользы для всех групп пациентов.

Является ли гипергликемия и ее контроль решением, когда речь идет о влиянии вегетативного дисбаланса на заболеваемость и смертность?

Благоприятный эффект гликемического контроля на вариабельность сердечного ритма, который был продемонстрирован в исследовании Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) [12], после нескольких лет утратил силу [13]. При СД 2 типа польза вмешательств продолжительностью 7,8 года, направленных на снижение многофакторного риска, может сохраняться и в течение дальнейшего периода наблюдения 5,5 года, как показало исследование Steno Trial [14,15]. В противоположность этому, в исследовании Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) тенденция к увеличению заболеваемости автономной нейропатией отмечалась у больных на интенсивной терапии диабета по сравнению с пациентами на стандартной терапии [16]. Концепция, в соответствии с которой история гликемического контроля является основным фактором, определяющим контроль СД, известная как метаболическая память или «унаследованный эффект», недавно была подтверждена для автономной нейропатии в исследовании Diabetes Control and Complications (DCCT) [12]. В DCCT интенсивный контроль гликемии достигал снижения HbA1c на 1,7 % (5 ммоль/моль), и этот показатель в течение более 6,5 лет ассоциировался со снижением на 54 % заболеваемости сердечной автономной нейропатией по сравнению с обычным лечением. По данным 13-летнего дальнейшего наблюдения, уровни HbA1c были примерно одинаковыми в первоначально рандомизированных группах, однако в группе интенсивного лечения сохранялось снижение уровня сердечной автономной нейропатии на 30 %. Это говорит о наличии метаболической памяти о влиянии гипергликемии [17]. Считается, что метаболическая память является результатом долгосрочных молекулярных изменений, таких как поток глюкозы через полиоловые и гексозаминовые пути и активация протеинкиназы C [18], а также окислительного и нитрозативного стресса [19]. Это может свидетельствовать о целесообразности лечения, направленного на некоторые из упомянутых ниже лежащих событий [20]. Эпидемиологические данные однозначно показывают важнейшую роль в развитии сердечной автономной нейропатии таких сердечно-сосудистых факторов риска как курение, артериальное давление и гиперлипидемия [21, 22], а клинические и фундаментальные исследования подчеркивают роль связанных с ними функциональных

нарушений [23]. Конечный общий нервный проводящий путь может включать эндотелиальную дисфункцию, воспаление, перепроизводство цитокинов и дефицит фактора роста [1].

Есть ли связь между воспалительными цитокинами и адипоцитокинами и вегетативным дисбалансом?

Интерлейкин-6, который представляет собой многофункциональный цитокин, играет центральную роль в воспалительных реакциях. Существуют также доказательные данные относительно экспрессии и активности интерлейкина-6 в нервной системе. С-реактивный белок является реагентом острой фазы, который производится в печени в ответ на интерлейкин-6. Исследование с привлечением 264 близнецов мужского пола среднего возраста без симптоматической ишемической болезни сердца показывают, что такие маркеры воспаления как С-реактивный белок и интерлейкин-6 ассоциируются со снижением вариабельности сердечного ритма [24]. Результаты этого статического исследования показывают, что вегетативная дисрегуляция может приводить к воспалению, обеспечивая путь, по которому традиционные факторы риска способствуют развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Была выдвинута гипотеза о том, что воспаление изменяет вариабельность сердечного ритма, однако возможна и обратная направленность этих отношений, предполагающая, что вегетативные изменения имеют провоспалительные эффекты [24]. Экспериментальные данные подтверждают обе такие возможности. И воздействие ацетилхолина, и прямая стимуляция блуждающего нерва тормозит высвобождение цитокинов макрофагами [25]. С другой стороны, активация симпатической нервной системы имеет провоспалительный эффект. В изолированных адипоцитах бета-стимуляция увеличивает количество интерлейкина-6 [26], в то время как бета-блокаторы ослабляют возрастание уровня интерлейкина-6, обычно наблюдаемое в ответ на стресс у крыс [27]. Учитывая, что статические исследования не дают возможности определять причинно-следственные связи, необходимо провести перспективные исследования, чтобы установить, является ли вегетативная дисфункция посредником воспалительного процесса, или же вегетативная неустойчивость является маркером воспаления. Также недавно была выявлена связь между С-реактивным белком и интерлейкином-6 и диабетической полинейропатией [28].

Гиперлептинемия может быть важным фактором в активации симпатической нервной системы при ожирении. Лептин, продукт гена ожирения, выделяется из адипоцитов и действует на гипоталамус в регуляции питания и энергетического баланса. Внутривенное вливание лептина повышает артериальное давление и частоту сердечных сокращений [29]. Адренергическая блокада устраняет влияние лептина, что дает основания предполагать, что эффекты лептина опосредованы симпатической нервной системой. По результатам исследования с привлечением 120 взрослых, не страдающих ожирением, уровни лептина в организме человека были связаны с увеличением показателя соотношения низкой и высокой частоты (т.е. со сдвигом симпатовагального баланса в сторону повышенной активности симпатической нервной системы), независимо от антропоморфных измерений [30].

Доказательные данные в пользу роли лептина в вегетативной дисфункции приводит и доклад Murialdo и соавт., в котором отмечено, что у пациентов с нейрогенной булимией наблюдалось изменение вариабельности сердечного ритма, связанное с низким уровнем лептина и очевидной симпатической недостаточностью [31]. Состояние снижения веса ассоциируется с глубоким воздействием на уровни лептина, а также на вегетативную функцию, которая стремится изменить метаболический баланс в пользу восстановления веса. При приеме лептина расход энергии, эффективность работы скелетных мышц и симпатический тонус, а также уровни тироксина и трийодтиронина восстанавливаются до уровней, фиксированных до снижения веса. Таким образом, состояние снижения веса можно рассматривать как недостаточность лептина, потенциально поддающееся коррекции при помощи назначения лептина [32].

У мышшей модели db/db с дефицитом рецептора лептина развивались СД 2 типа, гипертензия и ожирение, с нарушением циркадного ритма артериального давления. Также у них отмечаются повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое и более высокая ЧСС в ответ на альфа-адренергические агонисты и бета-адреноблокаторы. В то же время, на мышшиной модели были отмечены притупленный ответ на атропин и снижение реакции барорецепторов, а также потеря вариабельности сердечного ритма. Стимуляция центральных альфа-2 адренорецепторов изменяла парасимпатический контроль частоты сердечных сокращений и чувствительность барорецепторов. Таким образом, авторы предполагают, что мышшиная модель db/db демонстрирует

особенности, выявленные у людей с СД 2 типа и вегетативной неустойчивостью, и может служить в качестве модели для дальнейшего изучения. Как бы то ни было, нельзя отрицать, что существуют важные последствия изменений гомеостаза лептина, связанные с дисбалансом вегетативной нервной системы [33].

Другой вырабатываемый адипоцитами белок, который может регулироваться симпатической нервной системой, – адипонектин. На мышинной модели было показано, что симпатическая нервная система регулирует уровни адипонектина и его синтез в белой жировой ткани в естественных условиях [34]. У людей с вегетативным дисбалансом (т.е. преобладанием симпатической активации) наблюдались низкие уровни циркулирующего адипонектина [35] (т.е. отрицательная корреляция между уровнями адипонектина и соотношением высокой и низкой частоты). Отношение высокой и низкой частоты было независимым фактором, определяющим уровни адипонектина ($R^2 = 0,617$). Адипонектин деполяризует мелкоклеточные нейроны паравентрикулярных ядер, контролируемые нейроэндокринные уровни (АКТГ не тиреотропного гормона) и действует в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, координируя нейроэндокринную и вегетативную функции через конкретные функциональные группы нейронов паравентрикулярного ядра [36]. Кроме того, адипонектин действует в ядре одиночного пути, снижая кровяное давление путем модуляции возбудимости нейронов нейропептида Y [37], но может также понижать кровяное давление путем прямого ингибирования почечной симпатической нервной системы [38]. Парасимпатический вклад в жировую ткань был продемонстрирован Kreier и соавт. [39], что иллюстрирует наличие двойного вегетативного контроля, получаемого белой жировой тканью. Это важно для регулирования высвобождения цитокинов, а также для контроля высвобождения свободных жирных кислот и развития окислительного/нитрозативного стресса. Таким образом, можно предположить, как предлагают Kreier и соавт. [39], что разбалансированный отток вегетативной нервной системы к органам внутрибрюшного отсека (поджелудочной железе, печени, жировой ткани) может быть фактором развития заболеваний, связанных с внутриабдоминальным ожирением. Как представляется, замкнутая система, в которой масса жировой ткани регулирует контролируруемую гипоталамусом вегетативную систему, при этом и симпатическая, и парасимпатическая нервная система воздействуют

на метаболический и воспалительный потенциал жировой ткани. Хотя влияние адипонектина на регуляцию симпатической нервной системы до сих пор не изучалось, очевидно, что потенциальными мишенями для будущих терапевтических усилий должны быть снижение воспаления, угнетение выпуска свободной жирной кислоты и сопутствующий окислительный/нитрозативный стресс.

Все больше фактов говорит о том, что повышение окислительного/нитрозативного стресса и, в частности, увеличение производства мощного окислителя пероксинитрита (продукта соединения супероксидных анион-радикалов с окисью азота) является характерной чертой и экспериментального, и клинического СД [40]. Пероксинитрит приводит к повреждению различных тканей путем множественных эффектов, которые включают: нитрование и нитрозилирование белка; повреждение ДНК; изменение экспрессии генов и изменения в регуляции транскрипции и трансдукции сигнала; изменение функции митохондрий; а также индукцию некроза эндотелия микрососудов в различных тканях [40, 41, 42], в том числе периферических нервов, нейронов ганглиев спинного мозга и нервных сосудов в нескольких различных моделях СД 1 и 2 типа [43]. Характерно, что у пациентов с СД с сердечной автономной нейропатией повышены несколько маркеров окислительного стресса в плазме, в том числе супероксидный и пероксинитритный [44].

Эти данные позволяют предположить наличие пероксинитритной цитотоксичности как на ранних, так и на поздних стадиях СД 1 и 2 типа и, более того, на стадии предиабета. Усиленный нитрозативный стресс также был зарегистрирован в кровотоке [45] и микрососудах кожной ткани у людей с СД [46]. Экспрессия нитрозилированного белка является новым биомаркером метаболического контроля и воспаления у людей с СД с макроангиопатией, коррелирующим с таким показателем воспаления как уровень С-реактивного белка [47]. Кроме того, активация циклооксигеназы-2, как представляется, играет важную роль в развитии сердечной вегетативной нейропатии, поскольку инактивация гена циклооксигеназы-2 защищает от показателей сердечной вегетативной невропатии, окислительного стресса и воспаления, а также предотвращает дисфункцию левого желудочка и фиброз миокарда в экспериментальных моделях диабета [48].

Необходима более подробная оценка диабетических микрососудистых осложнений и вегетативной функции, чтобы определить, может ли эта переменная быть использована в качестве био-

маркера наличия, тяжести и прогрессирования диабетической автономной нейропатии, частично ответственного за относительно низкий риск, происходящий от одной только гипергликемии (исследование Diabetes Control and Complications также исследование Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) и большее снижение риска автономной нейропатии при многократном снижении факторов риска [14].

Состояния вегетативного дисбаланса, связанные с сердечно-сосудистым риском

Метаболический синдром

В исследовании с привлечением здоровых лиц было показано, что длительная умеренная гиперинсулинемия нарушала циркадный ритм сердечной вегетативной активности. Таким образом, авторы предположили, что ранние изменения неврального контроля сердечной деятельности может обеспечить потенциальный механизм посредничества в патофизиологической связи между нарушением толерантности к глюкозе и сердечно-сосудистыми заболеваниями [49].

Люди с метаболическим синдромом имеют изменения в функции вегетативной нервной системы, поскольку повышение активности симпатической нервной системы связано с несколькими конкретными компонентами метаболического синдрома (например, ожирением, гипертонией, инсулинорезистентностью) [50, 51]. Однако, остается невыясненным, способствуют ли aberrация вегетативной нервной системы развитию метаболического синдрома или является следствием метаболического синдрома. Недавнее исследование 1298 людей с различным числом метаболических нарушений показало, что изменение кардиальной автономной функции присутствовало у лиц с одним или двумя метаболическими нарушениями. Кроме того, как предположили авторы, в результате сердеч-

ной вегетативной дисфункции, но не резистентности к инсулину, у лиц с одной метаболической аномалией измененная кардиальная автономная функция предшествует наличию резистентности к инсулину при метаболическом синдроме [52]. Однако, необходимы проспективные исследования, которые бы ответили на этот вопрос в контексте естественной истории. Одно проспективное исследование с участием 433 мужчин, не страдающих ожирением, с нормальным артериальным давлением, наблюдавшихся в течение 5 лет, показало, что вегетативная дисфункция участвует в развитии ожирения в виде симпатической гиперактивности (т.е. концентрации в плазме норадреналина), и уровни мочевой кислоты в сыворотке крови прогнозируют будущее увеличение веса и повышение артериального давления [53].

Хорошо известно, что у лиц с историей диабета дисфункция вегетативной нервной системы является потенциальным осложнением. Нарушение вегетативной функции, однако, может быть механизмом, связанным с ранним дисметаболизмом глюкозы и, таким образом, вегетативная дисфункция может быть вовлечена в патогенный путь, ведущий к развитию диабета [54].

Апноэ сна

Для обструктивного апноэ сна характерны повторяющиеся обрывы верхних дыхательных путей во время сна. Это приводит к гипопноэ или апноэ с соответствующим ненасыщением кислородом. Патофизиология обструктивного апноэ сна является многофакторной. В патогенезе могут участвовать такие факторы как анатомические особенности верхних дыхательных путей (например, жировые отложения, изменяющие размер глотки), а также нарушения периферического/центрального контроля мышц через изменения вегетативных нервных волокон, участвующих в рефлексах верхних дыхательных путей [55]. Во время различных

Таблица 1. Вегетативные функции на различных стадиях сна

| HRV – переменная ЧСС | Бодрствование | Фаза 2 | REM – Фаза быстрого сна | Значение |
|----------------------|---------------|---------|-------------------------|----------|
| TF – общая частота | 6,5±6,2 | 6,3±5,8 | 11,2±10,2 | 0,001 |
| LF – низкая частота | 2,0±2,8 | 2,1±2,6 | 2,7±3,0 | 0,013 |
| HF – высокая частота | 1,2±1,5 | 1,7±2,4 | 1,3±2,7 | 0,012 |
| LF/HF | 2,7±2,6 | 2,0±2,2 | 3,9±3,6 | 0,001 |

Примечание: TF – общая частота; LF – низкая частота; HF – высокая частота.

стадий сна отмечаются значительные изменения в симпатическом/парасимпатическом балансе (табл. 1) [56]. Следует обратить внимание на увеличение низкой частоты и соотношения низкой и высокой частоты в фазе быстрого сна и снижение высокой частоты (табл. 1). Очевидно, что нарушения в структуре сна, такие как синдром обструктивного апноэ сна или даже изменение продолжительности сна может внести существенный вклад в усугубление расстройства этого баланса, с существенными последствиями для метаболической функции.

Распространенность синдрома обструктивного апноэ сна в диабетической популяции колеблется от 17 % в одном исследовании мужчин с СД 2 типа [57] до 30 % в исследовании лиц без ожирения с диабетом и диабетической вегетативной нейропатией [58]. Различия в показателях распространенности варьирует вследствие различных методологических подходов, включающих привлечение разных когорт пациентов и применение различных критериев для определения тяжести событий гипопноэ или апноэ.

Люди с обструктивным апноэ сна имеют повышенный уровень симпатической активности [59, 60], что приводит к дисбалансу вегетативной нервной системы, потенциально предрасполагающему к развитию сердечных аритмий [61]. Таким образом, обструктивное апноэ сна, вероятно, связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [62]. В одном из исследований было показано, что риск внезапной смерти от сердечных причин у пациентов с обструктивным апноэ сна в период сна от 00.00 до 06.00 часов составляет 2,57 [63]. Обструктивное апноэ сна связано с измененным метаболизмом глюкозы и воспалением [64]. Аномальная продолжительность сна [короткий (<6 ч) или длинный (>8 ч)] связаны с повышенным риском СД 2 типа [65]. Хотя существует множество потенциальных механизмов повышения риска внезапной смерти, обструктивное апноэ сна у больных СД, осложненным вегетативным дисбалансом, представляет повышенный риск для сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [55]. Лечение обструктивного апноэ сна с продолжительной терапией давления в дыхательных путях, как было показано, улучшает тонус блуждающего нерва [66]. Четыре недели непрерывного положительного давления в дыхательных путях снижает средний суточный сердечный ритм у мужчин с обструктивным апноэ сна умеренной и тяжелой стадий, возможно, в связи со снижением симпати-

ческой активации [67]. Чтобы выяснить, может ли постоянное положительное давление в дыхательных путях облегчить сердечную автономную нейропатию или уменьшить сердечные аритмии в связи с обструктивным апноэ сна у пациентов с диабетом, необходимы дальнейшие исследования.

Влияние гипогликемии на вегетативную функцию

Предшествующие гипогликемические эпизоды ослабляют реакцию вегетативной нервной системы на последующее развитие гипогликемии [68] и на конкретные сердечно-сосудистые стрессы [69]. Поскольку предшествующая гипогликемия также ослабляет сердечно-сосудистый вегетативный контроль, это может иметь последствия относительно использования строгого контроля гликемии у лиц с СД. Так, Adler и коллеги [69] предположили, что влияние предшествующей гипогликемии на сердечно-сосудистую вегетативную функцию может быть потенциальным объяснением возрастания сердечно-сосудистой смертности, о которой сообщают авторы исследования Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [70]. Однако никакой связи между предшествующей гипогликемией и возрастанием смертности в исследовании ACCORD не было показано, хотя сердечная автономная нейропатия была четким предиктором СС событий [71].

Как отличать сердечную автономную нейропатию от вегетативного дисбаланса

Традиционный взгляд на сердечную автономную нейропатию состоит в том, что на ее начальной стадии происходит утрата парасимпатической функции с повышением ЧСС в покое и нарушения соотношения вброса/выброса в вариабельности сердечного ритма. При этом, однако, может и не наблюдаться парасимпатической денервации как таковой, а просто будет иметь место опережающее усиление симпатического тонуса. На ранних стадиях естественного развития диабета происходит нарушение парасимпатической функции с относительным увеличением симпатической функции, что вызывает дисбаланс симпатического/парасимпатического тонуса. Позже происходит симпатическая денервация, начинающаяся с верхушки желудочков и далее развивающаяся до основания сердца [1], что приводит к еще одному дисбалансу, увеличивающему склонность к аритмиям.

Неинвазивный и объективный метод оценки сердечной автономной нейропатии опирается на анализ вариабельности сердечного ритма в сочетании с анализом дыхательной деятель-

ности, который можно выполнить по данным электрокардиографических записей [1]. Включение анализа респираторного сигнала позволяет по отдельности оценить каждую ветвь вегетативной нервной системы. Важным инструментом для оценки сердечной автономной нейропатии является спектральный анализ variability сердечного ритма [1]. Этот метод позволяет раскладывать ряды последовательных интервалов RR в серии синусоидальных волн. Спектр мощности отображается с величиной изменчивости в зависимости от частоты. Основные частотные составляющие таковы: компоненты очень низкой частоты ($<0,04$ Гц), относящиеся к колебаниям вазомоторного тонуса и ассоциирующиеся с терморегуляцией; компоненты низкой частоты ($0,04\text{--}0,15$ Гц), связанные с рефлексом барорецепторов; и высокочастотные компоненты ($0,15\text{--}0,4$ Гц), связанные с дыхательной деятельностью [1]. Кардиограмма (выполненная на электрокардиографе) обеспечивает только один параметр (variability сердечного ритма) из двух частей системы (т.е. парасимпатической и симпатической). Если изменяется один показатель (variability сердечного ритма), нельзя сказать, какая именно часть (парасимпатическая или симпатическая) подвергалась изменениям. Респираторный анализ добавляет второй параметр, идентифицирующий парасимпатическую активность, которая генерирует дыхательную синусовую аритмию, что позволяет отдельно проанализировать дыхательную синусовую аритмию

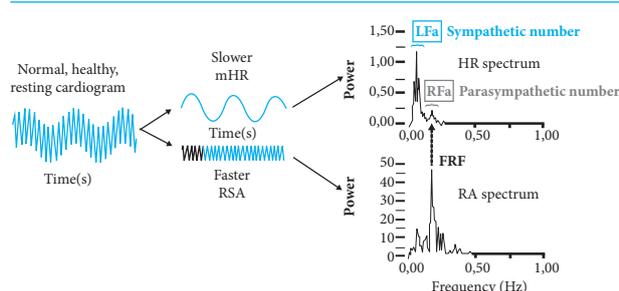


Рис. 1. Модель измерения парасимпатической и симпатической активности

Примечание: FRF – фундаментальная частота дыхания; HR – частота сердечных сокращений; Lfa – область низкой частоты; Lfa/Rfa – симпатовагальный баланс; mHR – средняя ЧСС; RA – дыхательная активность; Rfa – диапазон частоты дыхания; RSA – дыхательная синусовая аритмия.

и оценить парасимпатическую активность (то есть диапазон частоты дыхания) (рис. 1). Variability частоты сердечных сокращений, природа которой является смешанной (парасимпатической и симпатической), теперь может быть оценена отдельно (по диапазону респираторных частот и диапазону низких частот) (рис. 1).

Будущие направления в восстановлении вегетативного баланса и влияния на заболеваемость и смертность

Изменения в образе жизни, направленные на восстановление вегетативного баланса, и влияние на заболеваемость и смертность

В Программе профилактики диабета (Diabetes Prevention Program), терапевтические подходы, направленные на изменения образа жизни, которые включали соответствующую диету и физические упражнения, привели к снижению риска вегетативной дисфункции на 25 % [72].

Тренировка на выносливость улучшает variability сердечного ритма у пациентов с минимальными отклонениями. Однако из-за тахикардии в покое у пациентов с вегетативной дисфункцией нельзя применять обычные расчеты для ЧСС 220 минус возраст для вычисления максимальной интенсивности и определения целевой интенсивности физической нагрузки. Таким образом, для определения интенсивности упражнений при диабетической автономной нейропатии следует полагаться на индивидуальное восприятие нагрузки [73]. Регулярные упражнения ассоциируются с улучшением кровоснабжения кожи у пациентов с СД 2 типа [74], восстановлением чувствительности барорецепторов [75], а также улучшением деятельности блуждающего нерва и восприятием физической нагрузки после 12 недель тренировок на выносливость на ранних стадиях сердечной автономной нейропатии, но не при тяжелой сердечной автономной нейропатии [76]. Эти результаты подчеркивают необходимость скорейшего агрессивного вмешательства на этапе физиологического дефицита нервной функции. Вероятно, наиболее показательными являются результаты исследования Motooka и коллег [77], которые показали, что пожилые люди, выгуливающие своих домашних питомцев, улучшили свой симпатический/парасимпатический баланс, в то время как аналогичная физическая активность без животных оказалось довольно напряженной и увеличивала распространенность

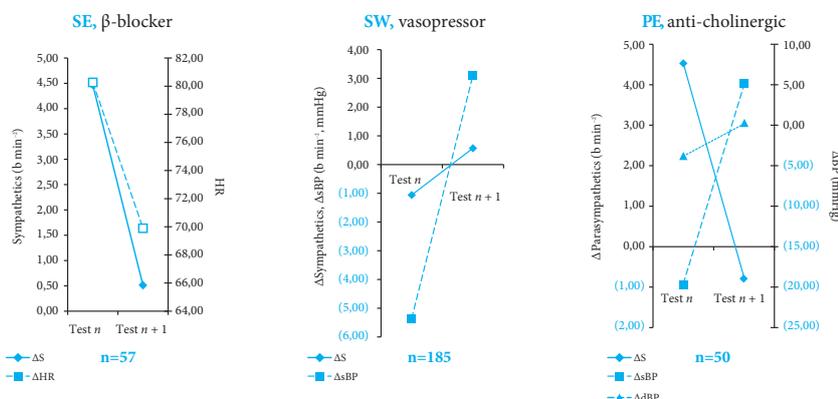


Рис. 2. Возможность исправить симпатический избыток при помощи приема блокатора бета-адренорецепторов

Примечание: Л – уменьшение симпатической активности при помощи адренергического и парасимпатической активности – при приеме анти-холинергического агента [80]. BP – артериальное давление; HR – частота сердечных сокращений; PE – избыточная парасимпатическая активность; SE – избыточная симпатическая активность; SW – уменьшение симпатической активности.

низкочастотных амплитуд, что свидетельствовало об утрате баланса и симпатической активации.

Медицинские препараты для восстановления симпатовагального баланса

Нарушения вегетативного баланса могут возникнуть в результате усиления или ослабления либо симпатического, либо парасимпатического тонуса. Каждый из них может быть возвращен в нормальное состояние с помощью соответствующих препаратов (рис. 2).

Данные свидетельствуют, что применение альфа-липоевой кислоты [78], являющейся мощным антиоксидантом, улучшает вариабельность сердечного ритма. Роль реактивных форм кислорода в ассоциированной с диабетом нервной регуляции кровотока и дефиците проводимости была продемонстрирована в исследованиях с «универсальным» антиоксидантом DL- α -липоевой кислотой, который сочетает свободнорадикальные и металл-хелатирующие свойства со способностью (после преобразования в дегидролипоедную кислоту) восстанавливать уровни других антиоксидантов. Фармакологические средства, направленные на образование пероксинитрита или способствующие его распаду в последнее время изучались в контексте их влияния на автономную нейропатию. Для проведения доклинических исследований ранней стадии периферической диабетической нейропатии и автономной нейропатии были использованы несколько катализаторов распада пероксинитрита. Катализаторы распада пероксинитрита Fe (III) те-

тракис -2- (N- триэтиленгликоль монометиловый эфир) – пиридил порфирина (FP15) и Fe (III) тетра-меситилпорфирин октасульфат (FeTMPS) улучшали функцию нерва в стрептозотоциновой модели диабета у крыс и в стрептозотоциновой модели диабета ob/ob у мышей. Также сообщалось о благотворном влиянии ингибитора нитрирования белка эпикатехина.

Снижение фактора совокупного риска, как было показано, сокращает коэффициент риска автономной нейропатии на 63 % [14]. Какие именно важные элементы проявили себя в исследовании Steno Type 2, еще предстоит выяснить. Даже неравномерное распределение сердечной симпатической иннервации может быть преодолено при помощи совершенного контроля диабета [1, 79].

Увеличение вариабельности сердечного ритма также было описано при использовании ингибиторов альдозоредуктазы, С-пептидов, ингибиторов АПФ (квинаприла, рамиприла, периндоприла), блокаторов рецептора ангиотензина (лозартана, телмисартана), кардиоселективных бета-блокаторов без внутренней симпатомиметической активности (например, метопролола), дигоксина и верапамила [1]. Вегетативный дисбаланс и высокая послеинфарктная заболеваемость и смертность часто наблюдаются у больных СД. Поскольку снижение и рецидивирующего инфаркта миокарда, и смертности у пациентов после инфаркта, получавших бета-блокаторы без внутренней симпатомиметической активности, оказались выше у пациентов с диабетом, чем у лиц без диабета, было высказано предположение,

что этой группе высокого риска прием данных препаратов может быть особенно полезен.

На сегодняшний день нет данных о влиянии нового поколения ингибиторов конечного продукта гликозилирования (AGEIs), статинов, карнитина, рецепторов, индуцирующих пролиферацию пероксисом (PPARs), ингибиторов протеинкиназы С бета и противовоспалительных средств относительно их влияния на вариабельность сердечного ритма. Таким образом, перечисленные препараты могут быть целевыми объектами для исследования в будущем.

Парадигма фармацевтических подходов к снижению воспаления и окислительного/нитрозативного стресса приведена на иллюстрации (рис. 3) в несколько видоизмененном, по сравнению с предыдущей публикацией, виде [46].

Выводы

Автономный (вегетативный) дисбаланс между симпатической и парасимпатической регуляцией сердечно-сосудистой функции со стороны нервной системы способствует значительной заболеваемости и смертности у больных СД. Ожирение

и перепроизводство воспалительных цитокинов, как показывают исследования, вовлечены в индукцию многочисленных патогенных механизмов, которые могут быть ответственны за вегетативный дисбаланс, влияющий на вредоносные процессы, связанные с усилением и закреплением сердечно-сосудистого риска. Кроме того, гиперлептинемия и дефицит адипонектина, способствующие симпатической гиперактивности и воспалительному каскаду, усиливается при наличии апноэ сна, часто сопутствующего СД и метаболический синдром. Восстановление вегетативного баланса возможно и, как было показано в исследованиях, достижимо с терапевтическими изменениями образа жизни, повышением физической активности, приемом бета-адреноблокаторов, ингибиторов альдозоредуктазы, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, мощных антиоксидантов, таких как альфа-липоевая кислота, а также, как показано на экспериментальных моделях животных, с использованием ингибиторов образования пероксинитрита и его разложения. Открываются новые захватывающие перспективы для патогенез-ориентированного вмешательства.

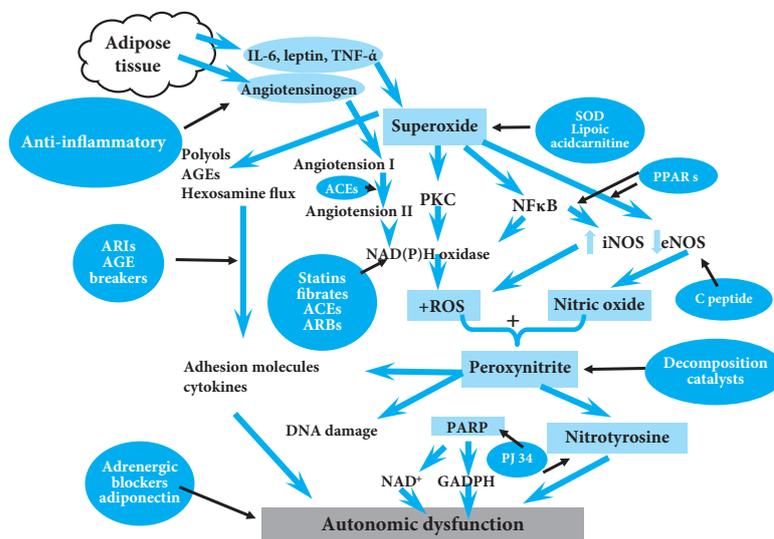


Рис. 3. Предлагаемые фармацевтические подходы к лечению и профилактике вегетативной дисфункции у больных сахарным диабетом.

Примечание: Центральное место в этой развивающейся концепции отводится роли адипоцитокинов и воспалительному процессу. AGE – новый конечный продукт гликирования; ARB – блокаторы рецепторов ангиотензина; ARI – ингибитор альдозоредуктазы; e-NOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; IL-6 интерлейкин-6 – i-NOS – индуцируемая синтаза оксида азота; NFKB – ядерный фактор-каппа В; PKC – протеинкиназа С; PPAR – рецептор – активируемый пролифераторами пероксисом; ROS – активные формы кислорода; SOD – супероксиддисмутаза; TNF-альфа – фактор некроза опухоли альфа; адаптировано из Vinik et al. (2006) с разрешения авторов и издателей журнала *Vascular Pharmacology* [46].

Литература

1. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115: 387–397.
2. Ondicova K, Mravec B. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a mini-review. *Endocr Regul* 2010; 44: 69–75.
3. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.
4. Diabetes Control, Complications Trial. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998; 41: 416–423.
5. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DE. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology* 1995; 45: 773–780.
6. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993; 19: 143–151.
7. Wu JS, Yang YC, Lin TS, Huang YH, Chen JJ, Lu FH et al. Epidemiological evidence of altered cardiac autonomic function in subjects with impaired glucose tolerance but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3885–3889.
8. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1895–1901.
9. Beijers HJ, Ferreira I, Bravenboer B, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ et al. Microalbuminuria and cardiovascular autonomic dysfunction are independently associated with cardiovascular mortality: evidence for distinct pathways: the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 1698–1703.
10. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and non-diabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 556–561.
11. Orchard TJ, Lloyd CE, Maser RE, Kuller LH. Why does diabetic autonomic neuropathy predict IDDM mortality? An analysis from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34: S165–S171.
12. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL 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: 2886–2893.
13. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139: 804–812.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393.
15. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591.
16. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139.
17. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A. Metabolic memory in diabetes — focus on insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21: 85–90.
18. Casellini CM, Barlow PM, Rice AL, Casey M, Simmons K, Pittenger G et al. A 6-month, randomized, double-masked, placebo-controlled study evaluating the effects of the protein kinase C- β inhibitor ruboxistaurin on skin microvascular blood flow and other measures of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 896–902.
19. Ceriello A, Esposito K, Ihnat M, Thorpe J, Giugliano D. Long-term glycemic control influences the long-lasting effect of hyperglycemia on endothelial function in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2751–2756.
20. Cumbie BC, Hermayer KL. Current concepts in targeted therapies for the pathophysiology of diabetic microvascular complications. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 823–832.
21. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005; 48: 164–171.
22. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 1–6.
23. Kles KA, Vinik AI. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 131–145.
24. Lampert R, Bremner JD, Su S, Miller A, Lee F, Cheema F et al. Decreased heart rate variability is associated with higher levels of inflammation in middle-aged men. *Am Heart J* 2008; 156: 759–757.
25. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458–462.
26. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries SE et al. β -Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5864–5869.
27. Soszynski D, Kozak W, Conn CA, Rudolph K, Kluger MJ. β -Adrenoceptor antagonists suppress elevation in body temperature and increase in plasma IL-6 in rats exposed to open field. *Neuroendocrinology* 1996; 63: 459–467.
28. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Rathmann W, Koenig W, Illig T et al. Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy: MONICA/KORA Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care* 2009; 32: 680–682.
29. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension* 2002; 39: 496–501.
30. Paolisso G, Manzella D, Montano N, Gambardella A, Varricchio M. Plasma leptin concentrations and cardiac autonomic nervous system in healthy subjects with different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1810–1814.
31. Murialdo G, Casu M, Falchero M, Brugnolo A, Patrone V, Cerro PF et al. Alterations in the autonomic control of heart rate variability in patients with anorexia or bulimia nervosa: correlations between sympathovagal activity, clinical features, and leptin levels. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 356–362.
32. Rosenbaum M, Goldsmith R, Bloomfield D, Magnano A, Weimer L, Heymsfield S et al. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005; 115: 3579–3586.
33. da Costa Goncalves AC, Tank J, Diedrich A, Hilzendeger A, Plehm R, Bader M et al. Diabetic hypertensive leptin receptor-deficient db/db mice develop cardioregulatory autonomic dysfunction. *Hypertension* 2009; 53: 387–392.
34. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Ogihara T, Uno K et al. Cold exposure suppresses serum adiponectin levels through sympathetic nerve activation in mice. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1132–1141.
35. Wakabayashi S, Aso Y. Adiponectin concentrations in sera from patients with type 2 diabetes are negatively associated with sympathovagal balance as evaluated by power spectral analysis of heart rate variation. *Diabetes Care* 2004; 27: 2392–2397.
36. Hoyda TD, Samson WK, Ferguson AV. Adiponectin depolarizes parvocellular paraventricular nucleus neurons controlling neuroendocrine and autonomic function. *Endocrinology* 2009; 150: 832–840.
37. Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Adiponectin acts in the nucleus of the solitary tract to decrease blood pressure by modulating the excitability of neuropeptide Y neurons. *Brain Res* 2009; 1256: 76–84.
38. Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T et al. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232: 390–397.
39. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, Van Eden CG, Havekes LM, Kalsbeek A et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat—functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243–1250.
40. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315–424.

41. Szabo C, Mabley JG, Moeller SM, Shimanovich R, Pacher P, Virag L et al. Part I: pathogenetic role of peroxynitrite in the development of diabetes and diabetic vascular complications: studies with FP15, a novel potent peroxynitrite decomposition catalyst. *Mol Med* 2002; 8: 571–580.
42. Virag L, Szabo E, Gergely P, Szabo C. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention. *Toxicol Lett* 2003; 141: 113–124.
43. Obrosova IG, Drel VR, Oltman CL, Mashtalir N, Tibrewala J, Groves JT et al. Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1645–E1655.
44. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2178–2183.
45. Ceriello A, Assaloni R, Da RR, Maier A, Quagliaro L, Piconi L et al. Effect of irbesartan on nitrotyrosine generation in nonhypertensive diabetic patients. *Diabetologia* 2004; 47: 1535–1540.
46. Vinik A, Parson H, Ullal J. The role of PPARs in the microvascular dysfunction in diabetes. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 54–64.
47. Julius U, Drel VR, Grassler J, Obrosova IG. Nitrosylated proteins in monocytes as a new marker of oxidative–nitrosative stress in diabetic subjects with macroangiopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 72–77.
48. Kellogg AP, Converso K, Wiggin T, Stevens M, Pop-Busui R. Effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation on cardiac autonomic and left ventricular function in experimental diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H453–H461.
49. Petrova M, Townsend R, Teff KL. Prolonged (48-h) modest hyperinsulinemia decreases nocturnal heart rate variability and attenuates the nocturnal decrease in blood pressure in lean, normotensive humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 851–859.
50. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Meisinger C et al. Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in the general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 153–159.
51. Licht CM, Vreeburg SA, van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, Hoogendijk WJ, Derijk RH et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic activity rather than changes in hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity is associated with metabolic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2458–2466.
52. Chang CJ, Yang YC, Lu FH, Lin TS, Chen JJ, Yeh TL et al. Altered cardiac autonomic function may precede insulin resistance in metabolic syndrome. *Am J Med* 2010; 123: 432–438.
53. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–480.
54. Carnethon MR, Jacobs DR Jr, Sidney S, Liu K. Influence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes: the CARDIA study. *Diabetes Care* 2003; 26: 3035–3041.
55. Bottini P, Redolfi S, Dottorini ML, Tantucci C. Autonomic neuropathy increases the risk of obstructive sleep apnea in obese diabetics. *Respiration* 2008; 75: 265–271.
56. Reynolds EB, Seda G, Ware JC, Vinik AI, Risk MR, Fishback NF. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath* 2007; 11: 53–60.
57. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945–950.
58. Bottini P, Dottorini ML, Cristina CM, Casucci G, Tantucci C. Sleep-disordered breathing in non-obese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003; 22: 654–660.
59. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 385–390.
60. Aytemir K, Deniz A, Yavuz B, Ugur DA, Sahiner L, Ciftci O et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2007; 101: 1277–1282.
61. Adlakha A, Shephard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 45–60.
62. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053.
63. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206–1214.
64. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 207–217.
65. Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M, Seppa J, Saaristo T, Korpi-Hyovalti E et al. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women – The FIN-D2D survey. *Sleep Med* 2008; 9: 221–227.
66. Maser RE, Lenhard MJ, Rizzo AA, Vasile AA. Continuous positive airway pressure therapy improves cardiovascular autonomic function for persons with sleep-disordered breathing. *Chest* 2008; 133: 86–91.
67. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009; 18: 329–336.
68. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993; 91: 819–828.
69. 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; 58: 360–366.
70. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
71. Pop-Busui R, Evans G, Gerstein H, Fonseca V, Fleg J, Hoogwerf B et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578–1584.
72. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2006; 29: 914–919.
73. Colberg S, Swain D, Vinik A. Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 986–990.
74. Colberg SR, Stansberry KB, McNitt PM, Vinik AI. Chronic exercise is associated with enhanced cutaneous blood flow in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 139–145.
75. Michalsen A, Knoblauch NT, Lehmann N, Grossman P, Kerkhoff G, Wilhelm FH et al. Effects of lifestyle modification on the progression of coronary atherosclerosis, autonomic function, and angina—the role of GNB3 C825T polymorphism. *Am Heart J* 2006; 151: 870–877.
76. Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 206–214.
77. Motooka M, Koike H, Yokoyama T, Kennedy NL. Effect of dogwalking on autonomic nervous activity in senior citizens. *Med J Aust* 2006; 184: 60–63.
78. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant α -lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care* 1997; 20: 369–373.
79. Ziegler D, Weise F, Langen KJ, Piolot R, Boy C, Hubinger A et al. Effect of glycaemic control on myocardial sympathetic innervation assessed by metaiodobenzylguanidine scintigraphy: a 4-year prospective study in IDDM patients. *Diabetologia* 1998; 41: 443–451.
80. Colombo J, Iffrig K, Aysin E, Aysin B, Vinik A. Sympathetic/parasympathetic imbalance is associated with symptoms of orthostasis. *Diabetes* 2007; 56: A613.

