

Поражение периферической нервной системы при сахарном диабете



П. Р. Камчатнов

П. Р. Камчатнов, д.м.н., проф. кафедры¹

А. В. Чугунов, к.м.н., доцент кафедры¹

М. А. Евзельман, д.м.н., проф.²

¹Кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²Кафедра психиатрии и неврологии, Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И. С. Тургенева», г. Орел

Damage to peripheral nervous system in diabetes mellitus

P. R. Kamchatnov, A. V. Chugunov, M. A. Evzelman

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Orel State University named after I. S. Turgenyev, Orel; Russia

Резюме

Поражение периферической нервной системы — одно из наиболее частых осложнений сахарного диабета. Наиболее тяжелая форма — вегетативная диабетическая полинейропатия (ВДПН), ассоциированная с риском стойкой инвалидизации и наступления летального исхода, значительным снижением качества жизни пациентов. Рассматриваются возможности диагностики ВДПН в условиях клинической практики. Анализируются современные подходы к лечению пациентов с ВДПН, включая препараты, нормализующие обмен веществ в нервной ткани, а также устраняющие основные симптомы заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, вегетативная диабетическая полинейропатия, лечение.

Summary

The defeat of the peripheral nervous system is one of the most frequent complications of diabetes. The most severe form is vegetative diabetic polyneuropathy (VDPN), associated with the risk of persistent disability and the onset of death, a significant reduction in the quality of life of patients. The possibilities of diagnosing VDPN in clinical practice are considered. Modern approaches to the treatment of patients with VDPN, including drugs that normalize the metabolism in the nervous tissue, as well as eliminating the main symptoms of the disease are analyzed.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, autonomic diabetic polyneuropathy, treatment.

На сегодняшний день сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний, ассоциированных с высоким риском поражения центральной и периферической нервной системы (ПНС), высокой инвалидизацией и летальностью. Частым и хорошо изученным осложнением СД является поражение ПНС с развитием диабетической мононейропатии или полинейропатии (ДПН). Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что на сегодняшний день СД является одной из наиболее частых причин полинейропатий в странах Евросоюза и Северной Америки [29]. Характерно, что в других регионах основными причинами поражения периферической нервной системы являются дефицит витаминов группы В и избыточное потребление алкоголя. В этой связи показательными являются данные проведенного в Нидерландах исследования, в котором была

включена популяция численностью в 1 млн 220 тыс. человек [25]. Оказалось, что заболеваемость различными полинейропатиями составила 97 случаев на 100 тыс. человек в год, при этом каждый третий случай оказался непосредственно обусловлен СД.

Установлено, что длительность течения СД, а также эффективность контроля гликемии в значительной степени определяют риск развития ДПН и темпы ее прогрессирования [23]. Указанная связь в большей степени прослеживается среди больных с СД I типа, тогда как не все исследования смогли подтвердить связь адекватного контроля гликемии у пациентов с СД II типа со снижением риска развития ДПН. Продемонстрировано, что признаки ДПН выявляются у 5–10% пациентов с впервые выявленным СД II типа, по мере прогрессирования заболевания частота ее достигает 30–60% [24]. Применение инструментальных методов диагностики, включая определе-

ние скорости проведения импульса по нервным волокнам, позволяет выявить признаки поражения ПНС у 90% пациентов с СД. Серьезной методологической проблемой исследований, посвященных изучению вопросов эпидемиологии поражения ПНС при СД, является то, что многие пациенты оказались включенными в них уже после установления диагноза СД. При этом предшествующий период заболевания часто остается вне поля зрения наблюдателя и, соответственно, затруднительно определить сроки возникновения ДПН. В определенной степени решению данной проблемы может помочь использование ретроспективного анализа и обширных популяционных исследований с включением изначально здоровых наблюдаемых. В то же время имеющиеся данные о развитии ДПН у здоровых лиц, а также у пациентов с преходящей гипергликемией, метаболическим синдромом, предшествующим выявлению

СД, позволяют говорить о существовании преддиабетической ПНП [19]. Данное предположение подтверждено результатами проспективного исследования, в которое были включены 1256 человек (средний возраст 70 лет, 54% женщин) [13]. Было установлено, что с риском развития полинейропатии оказались достоверно связаны метаболический синдром, а также такие его компоненты, как абдоминальный тип ожирения, повышение концентрации в крови триглицеридов, переходящая гипергликемия.

Установлено, что прогноз течения СД, качество жизни пациентов, а также риск наступления летального исхода в значительной степени определяются наличием ДПН, особенно теми имеющейся неврологической симптоматики, темпами прогрессирования заболевания. Диабетическая ПНП значительно осложняет течения СД, приводит к инвалидизации пациентов и снижению качества их жизни, ухудшает прогноз течения заболевания.

Основные механизмы развития ДПН

В патогенезе формирования поражения ПНС при СД принимают участие многочисленные факторы. Ведущую роль в поражении ПНС у больных СД играют нарушение углеводного обмена и инсулинорезистентность. Следует, однако, отметить, что сама по себе гипергликемия не всегда является основной причиной ДПН, в частности, при СД I типа, при этом эффективный контроль гликемии не является залогом ее предупреждения. Так, продемонстрировано, что у пациентов с СД I типа адекватный контроль гликемии способен предупредить или отложить во времени развитие ДПН [1, 4]. Также установлено, что строгий контроль гликемии в меньшей степени ассоциирован со снижением риска развития ДПН у больных СД II типа, однако и у таких пациентов достижение нормогликемии обеспечивает увеличение скорости проведения импульса по нервам и улучшает показатели вибрационной чувствительности.

К поражению периферических нервов при СД приводит активация

полиольного пути метаболизма глюкозы, следствиями которого являются накопление в нейронах сорбитола и формирование дефицита миоинозитола. К тяжелому поражению нейронов периферических нервов приводит накопление в них конечных продуктов гликирования [9]. Последние представляют собой стойкие нерастворимые соединения, наличие которых ведет к грубому нарушению обмена веществ в клетке.

В развитии ДПН существенную роль играют также снижение образования оксида азота, эндотелиальная дисфункция, повышение интенсивности перекисного окисления липидов, воспаление. К поражению нервной системы при СД приводит поражение артерий мелкого калибра, расстройства микроциркуляции. Важным механизмом поражения периферических нервов при СД (как, впрочем, и при многих других патологических состояниях) является нарушение проходимости артерий, кровоснабжающих нервные стволы — *vasa nervorum*, с развитием ишемии нервных образований. Ишемическое поражение различных отделов ПНС может явиться причиной диабетических мононейропатий, в том числе множественных, а также играет существенную роль в развитии ДПН [6]. Роль диабетической микроангиопатии в развитии поражений периферической нервной системы убедительно продемонстрирована, в том числе и *in vitro*, с применением ультразвуковых методов диагностики с высоким разрешением.

К развитию поражения ПНС у больных СД II типа предрасполагают такие факторы сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, курение, абдоминальный тип ожирения, избыточное потребление алкоголя. Своевременная и адекватная коррекция способна в значительной степени предупредить или отсрочить развитие поражения периферических нервов, у части больных сделать их течение более мягким и доброкачественным. Необходимо также учитывать, что у пациентов с СД имеются и другие факторы риска развития поражения ПНС, в частности, заболевания по-

чек (диабетическая нефропатия), гипертриглицеридемия, иммунные нарушения (моноклональная гаммапатия).

Большое значение имеет тот факт, что у большинства пациентов с СД наблюдается дефицит витаминов группы В. Причины этого состояния разнообразны и включают нарушение всасывания кобаламина и тиамин в кишечнике вследствие нарушения синтеза фактора Касла, расстройств вегетативной иннервации кишечника, недостаточное поступление витаминов с пищей у пациентов, придерживающихся строгой вегетарианской диеты и пр. Кроме того, с гиповитаминозом может быть связан прием некоторых лекарственных препаратов, в частности, дефицит витаминов группы В наблюдается у больных, получающих метформин [17].

Интересно, что несмотря на существование совершенно идентичных механизмов развития ДПН, характер поражения, выраженность и особенности клинических проявлений могут в значительной степени отличаться у различных пациентов. Это обусловлено тем, что важным фактором развития ДПН является генетическая предрасположенность индивидуума [3]. Установлено, что полиморфизмы целого ряда генов способны облегчить и ускорить поражение периферической нервной системы у больных с СД, причем особенности генотипа могут в значительной степени определять чувствительность к различным факторам риска развития ДПН и обуславливать возникновение тех или клинических форм заболевания [27]. Взаимодействием генетически детерминированной предрасположенности к развитию ДПН, а также индивидуальными особенностями формирования заболевания можно объяснить разнообразие клинических форм ДПН, особенности течения и исхода заболевания [23].

Морфологически поражение ПНС при СД проявляется аксональной дегенерацией с возможной вторичной демиелинизацией, относительно реже наблюдается первичное разрушение миелиновой оболочки, обусловленное поражением шваннов-

ских клеток. На определенном этапе развития заболевания возможна активация репаративных процессов в виде ремиелинизации, формирования новых клеточных отростков и синапсов. Развивающийся спрутинг может носить аберантный характер, являясь одним из механизмов возникновения нейропатического болевого синдрома.

Клинические проявления и диагностика ДПН

Клинические проявления поражения ПНС при СД разнообразны и включают поражение двигательных, чувствительных и вегетативных волокон. В зависимости от распространенности вовлечения в патологический процесс периферических нервов возможно выделение непосредственно ДПН, мононейропатий, множественной мононейропатии. На сегодняшний день подробно изучены патогенез и клинические проявления ДПН. В частности, детально разработаны диагностические критерии болевой ДПН, направленные, в том числе на раннее ее выявление.

Частой формой ДПН является дистальная сенсомоторная полинейропатия, характеризующаяся прогрессирующим поражением аксонов периферических нервов, распространяющимся от дистальных отделов конечностей к проксимальным. Типичным клиническим проявлением является раннее снижение чувствительности в стопах и кистях (нижние конечности страдают в большей степени, различие сохраняется и в развернутых стадиях заболевания) по типу «носков» и «перчаток». Одновременно со снижением чувствительности развивается болевой полинейропатический синдром с гипералгезией (снижение порога болевой восприимчивости, при котором нанесение слабого болевого раздражителя вызывает интенсивные болевые ощущения), аллодинией (возникновение болевых ощущений при нанесении раздражения иной модальности — прикосновение мягкой ваты, полы халата, больной может испытывать боль при надевании носков, укутывании одеялом, мытье ног).

Возможно нарушение вибрационной и глубокой чувствительности, в тяжелых случаях приводящее к сенсорной атаксии. Нарушения двигательных функций представлены вялыми парезами мускулатуры дистальных отделов конечностей, при этом снижение ахилловых рефлексов и умеренно выраженные мышечные гипотрофии опережают развитие мышечной слабости [23]. Двигательные нарушения обычно сопровождаются расстройствами глубокой чувствительности и обусловлены поражением быстропроводящих богато миелинизированных нервных волокон [16].

Одновременно могут наблюдаться трофические расстройства, в первую очередь в пальцах стоп. Причиной их является снижение чувствительности, приводящее к тому, что мелкие ранения и потертости протекают незамеченными пациентом [1]. Имеющиеся нарушения трофической иннервации тканей и локальные нарушения микроциркуляции не обеспечивают своевременного заживления ранки. Возникают высокий риск ее инфицирования и дальнейшего распространения инфекции.

Относительно реже наблюдаются диабетическая радикулопатия (диабетическая проксимальная амиотрофия) с преимущественно проксимальным поражением мускулатуры нижних конечностей и тазового пояса, острая сенсорная ДПН, возникающая на фоне неадекватного контроля гликемии и проявляющаяся нейропатическим болевым синдромом, некоторые другие варианты поражения периферической нервной системы.

Очевидно, вследствие того, что рано возникающий болевой синдром при многих ДПН заставляет пациента обратиться за медицинской помощью, чувствительные нарушения при СД детально изучены, и у специалистов имеется настороженность в отношении их выявления и своевременного начала лечения. Относительно меньше внимания в клинической практике уделяется вегетативной (автономной) ДПН (ВДПН). Вместе с тем ВДПН представляет собой одно из тяжелых осложнений СД, которое характеризуется полиморфностью клинических про-

явлений, трудностями диагностики и, как правило, неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Клинические проявления ВДПН, в частности, преобладание симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС), в значительной степени определяются типом СД [10]. При СД I типа как симпатический, так и парасимпатический отделы ВНС страдают практически в равной степени, тогда как при СД II типа наблюдается более грубое поражение парасимпатической иннервации. На ранних стадиях заболевания на счет преобладания поражения парасимпатических нервов имеются признаки частичного преобладания симпатической иннервации. По мере прогрессирования патологического процесса развивается выраженная дисфункция парасимпатической иннервации отдельных органов, что позволяет говорить об их своего рода парасимпатической денервации [19].

Различия темпов поражения разных отделов ВНС могут быть объяснены неоднородностью их морфологической структуры, описание которой получило название концепции Эвинга [21]. Известно, что парасимпатическая ВНС обладает длинными богато миелинизированными преганглионарными волокнами, тогда как симпатическая — длинными и слабо миелинизированными постганглионарными волокнами [14]. При СД II типа развивается процесс демиелинизации, вовлекающий в первую очередь парасимпатические волокна, что подтверждается ранним поражением толстых чувствительных волокон при СД II типа с развитием сенсорной ДПН [26].

Наиболее тяжелым проявлением ВДПН является кардиальная (кардиоваскулярная) ВДПН. Яркими проявлениями являются тахикардия, возникающая в покое, ортостатическая гипотензия, снижение variability сердечного ритма, плохая переносимость физических нагрузок [12]. Вследствие нарушения болевой чувствительности миокарда при СД кардиальная полинейропатия может сочетаться с безболевым ишемией миокарда. Опасность данной

формы поражения нервной системы состоит в высоком риске развития фатальных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти, развития ишемического инсульта вследствие кардиоэмболии и нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения [7]. Непосредственно наличие ВДПН возможно рассматривать как прогностический признак развития церебрального инсульта [8].

В рамках ВДПН наблюдается поражение желудочно-кишечного тракта с нарушением моторики желудка, пищевода, желчного пузыря и кишечника, расстройствами стула, угнетением секреции слизистой желудка и, соответственно, нарушением пищеварения [11]. Такие нарушения нередко длительное время остаются нераспознанными, так же как нераспознанной остается их причинно-следственная связь с СД. Нарастание признаков гастропареза (ощущение переполнения желудка, тошнота, рвота) или нарушения функции кишечника (отсутствие или избыточная перистальтика, диарея) возможно при гипер- или гипогликемии [2].

Относительно реже наблюдаются расстройства мочеполовой системы, обусловленные ВДПН. Среди них наиболее частой является эректильная дисфункция, которая, как правило, сочетается с ортостатической артериальной гипотензией. Отличительной особенностью от психогенных нарушений потенции является отсутствие утренней эрекции. В тяжелых случаях может развиваться нейрогенный мочевого пузырь. Нередко это состояние остается нераспознанным, так как дизурические и эректильные расстройства рассматриваются специалистами как следствия возрастных изменений и заболеваний простаты.

Ранними признаками ВДПН являются изменения регуляции просвета периферических артерий, как правило, с преобладанием спастической реакции и побледнением кожных покровов кистей. Возможны нарушения потоотделения с возникновением гипо- или ангидроза. По мере прогрессирования ВДПН и ухудшения трофики тканей повышается риск возникновения плохо

заживающих ран стоп, нередко инфицированных, приводящих к диабетической стопе. К развитию их приводят также нарушения микроциркуляции и снижение болевой чувствительности. Возможно формирование нейроартропатии Шарко с прогрессирующей деформацией голеностопного сустава или мелких суставов стопы

Своевременная ранняя диагностика ВДПН нередко вызывает значительные сложности, что обусловлено объективными трудностями выявления и объективного подтверждения поражения ВНС. Вместе с тем чем выше диагностические возможности используемого инструментария, тем большей оказывается частота выявления ВДПН. Так, например, признаки вегетативной ПНП были обнаружены у 45,3% пациентов с впервые выявленным СД II типа [15].

Объективными инструментальными методами изучения состояния ВНС и выявления ВДПН являются интервалокардиография, позволяющая объективизировать характер реакции частоты сердечных сокращений в покое на изменение внешних условий, электромионография, проведение которой обеспечивает возможность оценки скорости проведения импульса по чувствительным и двигательным волокнам и амплитуду ответа на электрический раздражитель. Учитывая, что в реальной практике доступность инструментального обследования может быть ограничена, необходимо проведение клинического обследования, включая оценку потоотделения, дермографизма, проведение орто- и клиностатической проб, тестов Вальсальвы, Ашнера-Даньини. На результаты выполнения проб могут влиять такие факторы, как прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на вегетативную нервную систему, исходный уровень артериального давления, эмоциональное состояние пациента во время осмотра.

Основные подходы к лечению пациентов с ДПН

Главными направлениями предупреждения развития и прогрессирования ДПН, в частности, ВДПН,

являются устранение гипергликемии и сопутствующих метаболических расстройств, предупреждение осложнений СД [5]. Результаты проспективных исследований позволяют констатировать, что строгий контроль гликемии способен отсрочить развитие нейропатии и сделать ее течение менее тяжелым. Вместе с тем сама по себе коррекция углеводного обмена не в состоянии предупредить развитие периферической нервной системы у большинства пациентов с СД II типа. Ее эффективность в особенности не высока при уже сформировавшейся ДПН, в связи с чем требуется выбор других путей для предупреждения и лечения СДСП.

Значительный интерес вызывает применение препаратов, нормализующих метаболизм нервной ткани, с целью предупреждения развития и облегчения течения неврологических осложнений СД. Установлено, что назначение препаратов, регулирующих синтез NO, восстановление адекватной тканевой перфузии и микроциркуляции, устранение избыточного образования продуктов перекисного окисления липидов, и некоторых других способно улучшить состояние таких пациентов. В результате рандомизированных клинических исследований ALADIN I и -111, SYDNEY, NATHAN была убедительно продемонстрирована эффективность альфа-липоевой кислоты у пациентов с ДПН [20, 28].

Исходя из сведений о роли витаминов группы В в патогенезе ДПН, проведены исследования их эффективности у таких пациентов. Накоплен многолетний опыт применения тиамин (витамин В₁) и других витаминов группы В для лечения пациентов с ДПН. Полученные убедительные результаты клинических исследований позволяют рассматривать его в качестве неотъемлемого компонента схемы лечения таких пациентов. Механизм действия тиамин связан с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и предупреждать накопление конечных продуктов гликирования, ослабляя токсический эффект гипергликемии. Ингибируя процессы гликирования

белков, тиамин и его активный метаболит тиаминпирофосфат способны блокировать развитие нейропатии у больных СД и способствовать регрессу уже развившегося поражения нервных волокон. За счет активации тиамином транскетолазы блокируются основные пути гипергликемического повреждения эндотелия, что приводит к улучшению микроциркуляции. Повышение биодоступности тиамина обеспечивает клиническое применение лекарственной формы бенфотиамина. Результаты исследований применения тиамина у больных СД оказались положительными и позволили рекомендовать эти препараты для лечения пациентов с ДПН [22]. Одновременно необходимо применение и других витаминов группы В, что значительно повышает эффективность проводимой терапии.

Наряду с назначением препаратов, воздействующих на обмен веществ в нервной ткани, у значительной части пациентов с ДПН необходимо проведение симптоматического лечения, включающего купирование болевого синдрома. На сегодняшний день для лечения пациентов с хроническими болевыми синдромами в качестве препаратов выбора рассматриваются некоторые противоэпилептические препараты (карбамазепин, габапентин, прегабалин) и антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Также возможно применение трансдермальных препаратов, в частности, пластыря капсаицина, лидокаина.

Таким образом, поражение ВНС при СД является распространенной клинической ситуацией, наличие которой связано с высоким риском тяжелой инвалидизации и наступления летального исхода. Развернутые клинические формы заболевания, как правило, являются труднокурабельными состояниями. В этой связи особенно важной является своевременная диагностика нарушений функций вегетативной нервной системы с применением методов клинической и инструментальной диагностики. Лечение таких пациентов, предупреждение поражения периферической нервной системы

и замедление его прогрессирования, помимо контроля гликемии, включает применение препаратов, способствующих нормализации обмена веществ в периферической нервной системе, а также устраняющих наиболее значимые для пациента симптомы заболевания.

Список литературы

1. Гурьева И. В., Левин О. С. Диабетическая полинейропатия // *Consilium medicum*. 2014. № 4. С. 12–16.
2. Левин О. С. Полиневропатия. М.: МИА, 2006.— 496 с.
3. Ahlqvist E., van Zuydam N., Groop L., McCarthy M. The genetics of diabetic complications // *Nat Rev Nephrol*. 2015. N 11 (5). P. 277–87.
4. Callaghan B., Hur J., Feldman E. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012. N 25(5). P. 536–41.
5. Callaghan B., Little A., Feldman E., Hughes R. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13; 6: CD007543.
6. Carandang M., Takamatsu N., Nodera H. et al. Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. N 54. P. 54–58.
7. Cha S.-A., Yun J.-S., Lim T.-S. et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Predicts Recurrent Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes // *PLOS ONE*. DOI:10.1371/journal.pone.0164807.
8. Cohen J., Estacio R., Lundgren R. et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes // *Autonomic Neuroscience*. 2003. № 108 (1–2). P. 73–78.
9. Duby J., Campbell K., Setter S. et al. Diabetic Neuropathy: An Intensive Review // *Am J Health-Syst Pharm*. 2004. N 61 (2). P. 160–176.
10. Freccero C., Svensson H., Bornmyr S., Wallmer P. et al. Sympathetic and parasympathetic neuropathy are frequent in both type 1 and type 2 diabetic patients // *Diabetes Care*. 2004. N 27 (12). P. 2936–41.
11. Gatopoulou A., Papanas N., Maltezos E. Diabetic gastrointestinal autonomic neuropathy: current status and new achievements for everyday clinical practice // *Eur J Intern Med*. 2012. N 23 (6). P. 499–505.
12. Hage F., Iskandrian A. Cardiac Autonomic Denervation in Diabetes Mellitus // *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011. N 4. P. 79–81.
13. Hanewinkel R., Drenthen J., Ligthart S. et al. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016. N 87. P. 1336–1342.
14. Jin H. Y., Baek H. S., Park T. S. Morphologic Changes in Autonomic Nerves in Diabetic Autonomic Neuropathy // *Diabetes Metab J*. 2015. № 39 (6). P. 461–467.
15. Koo B. Screening of autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab J*. 2014. 38. P. 346–348.
16. Loseth S., Stelberg E., Lindal S. Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: a 5-year follow-up study // *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016. № 21. P. 15–21.
17. Mazokopakis E., Starakis I. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B 12 (Cbl) deficiency // *Diabetes Res Clin Pract*. 2012. № 97 (3). P. 359–67.
18. Papanas N., Ziegler D. Prediabetic neuropathy: does it exist? // *Curr Diab Rep*. 2012. N 12 (4). P. 376–83.
19. Petrofsky J, Berk L., Al-Nakhli H. The Influence of Autonomic Dysfunction Associated with Aging and Type 2 Diabetes on Daily Life Activities // *Experimental Diabetes Research*. 2012. N 12. P. 34–39.
20. Reljanovic M., Reichel G., Rett K. et al. The ALADIN II Study Group: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II) // *Free Radic Res*. 1999. N 31. P. 171–179.
21. Smith A., Ramachandran P., Tripp S., Singleton J. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy // *Neurology*. 2001. N 57. P. 1701–1704.
22. Stracke H., Gaus W., Achenbach U. et al. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebocontrolled Clinical Study // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008. N 116 (10). P. 600–5.
23. Vinik A. I., Mehroban A. Diabetic neuropathies // *Med Clin North Am*. 2004. N 88. P. 947–999.
24. Vincent A., Calabek B., Roberts L., Feldman E. Biology of diabetic neuropathy // *Handb Clin Neurol*. 2013. N 115. P. 591–606.
25. Visser N., Notermans N., Linssen R. et al. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands // *Neurology*. 2015. N 84 (3). P. 259–264.
26. Wu J., Yang Y., Lin T., Huang Y. 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. N 92. P. 3885–3889.
27. Witzel I.-L., Jelinek H., Khalaf K., Lee S. et al. Identifying common genetic risk factors of diabetic neuropathies. *Front. Endocrinol.*, 28 May 2015. dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00088.
28. Ziegler D., Ametov A., Barinov A., et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy // *The SYDNEY2 trial. Diabetes Care*. 2006. N 29. P. 2365–2370.
29. Ziegler D. Diabetic Neuropathy. German Diabetes Association: *Clinical Practice Guidelines* // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014. N 122. P. 406–15.

