

А.А. Михайлов*

УДК 616.379-008.64-085

ФГУ 2-й Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка, заместитель начальника по клинико-экспертной работе, Москва

ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Резюме

По определению Всемирной организации здравоохранения, диабетическая полинейропатия (ДПН), или хроническая сенсомоторная полинейропатия, или дистальная симметричная полинейропатия — состояние, характеризующееся прогрессирующей гибелью нервных волокон, приводящей к потере чувствительности и развитию язв стопы при сахарном диабете (СД). Почти у 40% больных СД обнаруживаются явления нарушений автономной нервной системы, способные привести к инфаркту миокарда, в том числе безболевого. Эффективное лечение этих состояний и предупреждение осложнений обеспечивают препараты Мильгамма, Мильгамма композитум, а также Тиогамма, что подтверждается с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полиневропатия, диабетическая автономная нейропатия, Мильгамма, Мильгамма композитум, Тиогамма.

Abstract

According to WHO interpretation diabetic polyneuropathy, or chronic sensorimotor polyneuropathy, distal symmetrical polyneuropathy is a condition characterized by progressive loss of nerve fibers, leading to loss of sensation and the development of foot ulcers in diabetes mellitus. Almost 40% of diabetic patients revealed the phenomenon of the autonomic nervous system disorders that can lead to myocardial infarction, including silent forms. Effective treatment of these conditions and the prevention of complications provide Milgamma, Milgamma compositum and Thiogamma, as confirm from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: diabetes, diabetic polyneuropathy, diabetic autonomic neuropathy, Milgamma, Milgamma compositum, Thiogamma.

Диабетическая полинейропатия — описательный термин, означающий доказуемую патологию, очевидную клинически или субклинически, которая наблюдается при сахарном диабете (СД) в отсутствие других причин развития нейропатологии [18]. Распространенность СД в мире в последние годы составляет около 2,8% (более 190 млн человек). Это соответствует прогнозам [19, 20], а к 2030 г. этим заболеванием будут страдать 366 млн человек (4,4%) [42]. Приблизительно у 30–60% больных СД развивается периферическая нейропатия, около 10–30% из них испытывают боль [37]. Хроническая нейропатическая боль (НБ) наблюдается у 8–26% больных СД [25]. По данным исследования, проведенного в Великобритании [24], общая распространенность хронической (более 1 года) болевой периферической нейропатии среди больных СД составила 16,2 по сравнению с 4,9% в общей популяции. В исследовании [30], проводившемся в Японии в течение 20 лет, были получены сходные данные: 13% больных СД отмечали периодическую сильную боль в конечностях. Поданным D. Ziegler и соавт. (2008), дистальная симметричная сенсорная или сенсомоторная полинейропатия выявляется у 30% больных СД в условиях стационара и у 25% пациентов, наблюдающихся амбулаторно [44]. Дис-

тальная симметричная полинейропатия является наиболее часто встречающейся формой ДПН и составляет 75% всех диабетических нейропатий [21].

ПАТОГЕНЕЗ ДПН

Экспериментальные исследования предполагают многофакторный патогенез ДПН [35], важными этиологическими факторами являются неудовлетворительный контроль содержания глюкозы в крови, длительность диабета, уровень артериальной гипертензии, возраст, курение, гипоинсулинемия, дислипидемия [45]. Исследования DCCT (1995) и UKPDS (1998) показали, что контроль уровня глюкозы и артериального давления снижает риск осложнений, связанных с СД [26, 38]. Инсулинотерапия в виде длительных подкожных инфузий снижает частоту развития ДПН на 64% в течение 5 лет от начала лечения заболевания [17]. Развитие ДПН обусловлено как метаболическими (активация полиолового пути метаболизма глюкозы), так и сосудистыми нарушениями с формированием эндоневральной гипоксии на фоне снижения продукции оксида азота и развития окислительного стресса [23]. В условиях гипергликемии происхо-

* Контакты. E-mail: amihaylov1960@yandex.ru. Телефон: (499) 168-97-73

дит неферментативное гликозилирование белков нерва, повреждается структура миелина и тубулина, что приводит к хроническому замедлению проведения возбуждения по нерву, нарушению аксонального транспорта, структурному повреждению волокон периферического нерва, а также к нарушению функциональной активности [4]. Увеличение количества конечных продуктов гликозилирования, повышение уровня свободных радикалов при истощении или недостаточности системы антиоксидантной защиты, повышение активности полиолового пути метаболизма глюкозы и изменения синтеза простаноидов способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса [10, 11]. Поскольку мембраны шванновских клеток образованы в основном липидами, активация процессов перекисного окисления липидов способствует их дестабилизации и разрушению. Следует подчеркнуть, что НАДФ-Н является необходимым компонентом NO-синтазы, недостаточное образование NO ухудшает кровоснабжение нерва [22]. При диабетической нейропатии уменьшается периваскулярная иннервация [28]. Прогрессирование ДПН происходит динамично, сочетая в себе параллельные процессы дегенерации и регенерации [40].

При ДПН непосредственной причиной боли и таких явлений, как гипералгезия, аллодиния или дизестезия, скорее всего, является увеличение возбудимости нейронов дорсальных рогов спинного мозга, отражающей наличие центральной сенситизации [34]. Значительный вклад вносит дисбаланс и снижение активности нисходящих ингибирующих серотонинергических и норадренергических систем ствола мозга [43], а также повышение возбудимости мембран нервных волокон, связанное с повышением экспрессии потенциал-зависимых натриевых каналов [27]. У больных СД 2 типа в генезе ДН важное значение имеет диабетическая микро- и макроангиопатия, которая вследствие ишемизации нервных волокон приводит к развитию аксонопатии нервов конечностей. По мере прогрессирования заболевания развивается сочетанное аксональное и демиелинизирующее повреждение периферических нервов.

Клиническая картина и диагностика ДПН

Клиническая картина ДПН определяется выраженностью метаболических расстройств и степенью структурных изменений в периферической нервной системе. Поражение волокон малого диаметра проявляется нарушением или потерей болевой и температурной чувствительности, а также вегетативно-трофическими расстройствами [12], которые могут приводить к формированию диабетической стопы [36]. Поражение миелинизированных волокон вызывает чувство онемения, нарушение тактильной, мышечно-суставной чувствительности, в

тяжелых случаях — развитие сенсорной атаксии. Для ДПН наиболее характерна постоянная жгучая, зудящая, мозжащая или холодящая боль, реже отмечается более острая пронизывающая, простреливающая, режущая, рвущая, колющая боль [12]. Вследствие гипералгезии и аллодинии кожа становится крайне болезненной. В типичных случаях больной не может выносить даже прикосновения одеяла и нательного белья.

Диагностика ДПН базируется в первую очередь на клинических данных, анамнезе, характерных жалобах, обнаружении полинейропатического типа чувствительных расстройств. Для подтверждения диагноза дистальной симметричной сенсомоторной ДПН используют электронейромиографию и исследование вегетативных кожных симпатических потенциалов [2, 12]. Диагностическими критериями автономной нейропатии являются следующие: реакция сужения зрачка на свет, ортостатическая и проба с динамометром, тест Вальсальвы и изменение частоты сердечных сокращений во время глубокого дыхания. Согласно консенсусу, принятому в Сан-Антонио (1988), для диагноза ДПН необходимо наличие как минимум одного симптома и одного изменения, выявленного при электродиагностических исследованиях. Для диагностики диабетической автономной нейропатии (ДАН) рекомендовано использовать от 3 до 5 тестов [18].

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диагноз автономной (вегетативной) нейропатии ставится методом исключения, почти у 40% больных СД обнаруживаются явления нарушений автономной нервной системы. Развитие автономной нейропатии резко ухудшает прогноз заболевания и повышает риск развития «внезапной смерти». Клинические проявления ДАН определяются преимущественным поражением тех или иных отделов автономной нервной системы. Хотелось бы выделить среди них нарушения иннервации сердца. Следствием развития ДАН является повышение частоты сердечных сокращений, кардиалгии (что определяет необходимость доказательно исключать ишемическую болезнь сердца). Кроме того, наблюдаются аритмия, а также безболевая форма инфаркта миокарда (ИМ). Поражение афферентных висцеральных нервов, идущих от сердечной мышцы, приводит к тому, что ишемия/ИМ в некоторых случаях протекают без боли. У больных СД каждый третий ИМ не сопровождается болевым синдромом [7]. По данным П. Кемплера, при холтеровском мониторировании ЭКГ безболевая ишемия выявляется у 64,7% диабетиков, страдающих нейропатией, в то время как у пациентов без нейропатии она диагностируется лишь в 4,1% случаев [32]. Одно из самых значительных связующих звеньев между ДАН и внезапной

коронарной смертью было выявлено после того, как удалось продемонстрировать существование нейропатического удлинения интервала QT и возрастание дисперсии интервала QT, в основе которых — нарушение вегетативной иннервации [33]. Основная угроза удлинения интервала QT состоит в повышении частоты возникновения вентрикулярной аритмии [14]. Несколько исследований продемонстрировали возрастание значения дисперсии интервала QT при ДАН [41].

Дисфункция левого желудочка даже при отсутствии симптомов кардиологической патологии была выявлена почти у 60% больных СД с автономной нейропатией и менее чем у 10% больных без нее [31]. Вегетативная кардионейропатия является прогностическим фактором у больных СД. При ее развитии значительно возрастает смертность. Неблагоприятный прогноз ДАН становится особенно актуальным в случаях «молчащей» ишемии и безболевого ИМ. В исследовании T. Varkonyi (2008), продолжавшемся 4,5 года, зарегистрировано развитие серьезных кардиоваскулярных осложнений у 50% больных с ДАН, протекающей с бессимптомной ишемией.

ЛЕЧЕНИЕ ДПН

Этиотропная терапия. Важное место в патогенезе боли при ДПН принадлежит гипергликемии, поэтому нормализация содержания глюкозы в крови может привести к постепенному существенному уменьшению боли [12]. Эффект инсулинотерапии при лечении ДПН показан в ряде крупномасштабных мультицентровых исследований [26, 39]. Но для повышения качества жизни пациентов требуется дополнительное патогенетическое и симптоматическое лечение, особенно при наличии выраженного болевого синдрома.

Патогенетическая терапия. В настоящее время роль оксидантного стресса в развитии ДПН считается одной из ведущих. Логично применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием [3, 15]. Патогенетическая терапия ДПН направлена на восстановление пораженных нервов и включает использование прежде всего α -липоевой кислоты, бенфотиамина и пиридоксина, а также факторов роста нервов, ингибиторов альдозоредуктазы и протеинкиназы C, сосудистой терапии [40].

Эффективность в лечении ДНП показали препараты на основе пиридоксина, цианокобаламина, а также тиамин либо бенфотиамина. Последний, в отличие от водорастворимого тиамин, является липофильным и поэтому в 10 раз лучше всасывается в ЖКТ и легче попадает в нервную ткань. Образующийся из бенфотиамина внутри клеток биологически активный тиамин метаболизируется и, таким образом, становится коферментом. «Золо-

тым» стандартом в лечении диабетических полиневро- и ангиопатий, по мнению А.М. Шилова и А.П. Авшалумова (2009), являются комбинированные нейротропные препараты компании Woegwag Pharma Мильгамма (пиридоксина гидрохлорид 100 мг, тиамин гидрохлорид 100 мг, цианокобаламина гидрохлорид 1000 мкг, лидокаин 20 мг) и Мильгамма композитум (100 мг бенфотиамина и 100 мг пиридоксина гидрохлорида).

Результаты исследований достоверно подтверждают, что бенфотиамин, а также пиридоксин в составе препарата Мильгамма композитум могут предотвращать образование конечных продуктов ускоренного гликирования белков (AGE-продуктов) и повышать активность транскетолазы на 400% [1, 6]. Препарат Мильгамма композитум применялся в лечении ДПН по 3 драже в сутки. После 3-недельного применения препарата у больных на 30–50% снижалась интенсивность болей в нижних конечностях (по шкале McGill), удавалось уменьшить дозу ранее принимаемых анальгетических средств или отказаться от их приема. Полное исчезновение болей отмечено в 30–60% наблюдений через 6 недель лечения [9, 13, 31, 32].

У больных СД, принимавших Мильгамму композитум, отмечено ослабление субъективных неприятных ощущений: частота онемения и покалываний в нижних конечностях уменьшилась с 50 до 7% соответственно. После 6-недельного приема препарата частота обмороков уменьшилась с 71 до 14% [4]. По данным М.И. Балаболкина и соавт. (2003), эффективность Мильгаммы и Мильгаммы композитум у больных СД в 62% случаев расценивалась как хорошая, в 36% — как удовлетворительная. У больных СД с диабетической ангиопатией на фоне приема Мильгаммы композитум (6 недель) в 33% наблюдений достигнуто полное заживление трофических язв стопы, а в 50% — уменьшение их площади более чем на 2/3 [4, 5].

В исследовании BEDIP (BEnfotiamin in the treatment of DIabetic Polyneuropathy) у 40 пациентов с СД 1 и 2 типа после 3-недельного курса терапии бенфотиамином (доза 400 мг/сут) отмечено устранение невропатических болей при неизменном уровне гликозилированного гемоглобина и гликемии, побочных эффектов не зарегистрировано [29].

На основании результатов проведенных исследований разработан алгоритм применения препаратов Мильгамма и Мильгамма композитум. На начальном этапе лечения ДПН для достижения быстрого терапевтического эффекта препарат для инъекций Мильгамма по 2 мл вводят ежедневно глубоко внутримышечно в течение 10 дней; содержание лидокаина и малый (2 мл) объем ампул Мильгаммы обеспечивает безболезненность инъекций. В дальнейшем возможны 2 варианта терапии: переход либо на более редкие инъекции — по 2–3 инъекции в неделю,

1-я группа Мильгамма композитум n = 27	2-я группа Мильгамма композитум + Тиогамма n = 76
По 1 драже Мильгаммы композитум 3 раза в день	По 1 драже Мильгаммы композитум 3 раза в день + по 1 капсуле Тиогаммы (600 мг) 1 раз в день
Курс терапии в обеих группах — 3 месяца	

Рисунок 1. Характеристика групп

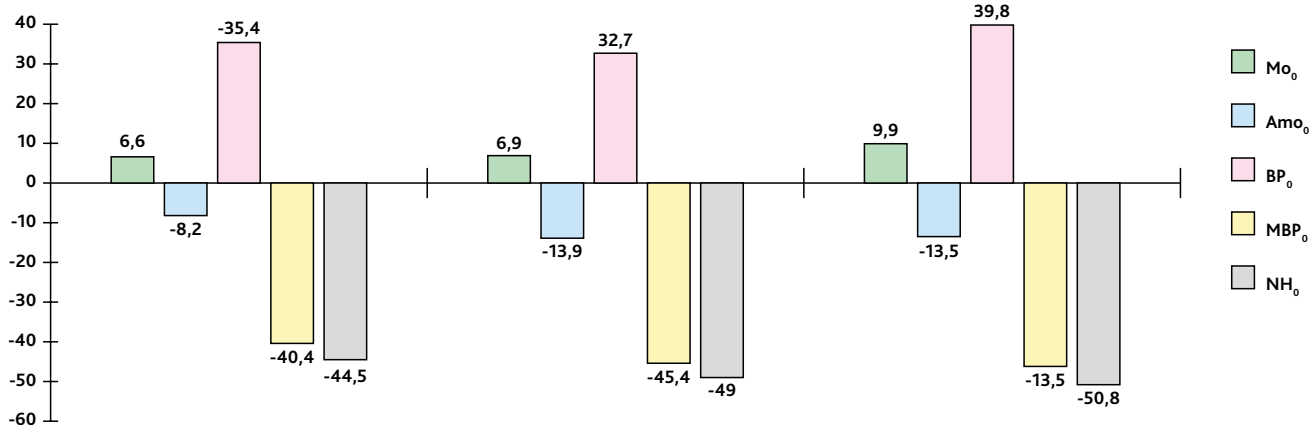


Рисунок 2. Динамика показателей variability сердечного ритма у больных автономной нейропатией до и после лечения Мильгаммой композитум + Тиогаммой, в процентах к исходному значению (ортостатический тест) (С.В. Воробьев и соавт., 2009)

либо на пероральный прием препарата Мильгамма композитум по 1 драже 3 раза в день ежедневно. В дальнейшем целесообразно рекомендовать повторные профилактические курсы приема Мильгаммы композитум 2 раза в год [16].

С.В. Воробьев и соавт. (2009) обследовали 103 пациента с метаболическим синдромом (10 имели нарушения толерантности к глюкозе, 81 — СД 2 типа средней продолжительности, 12 — без нарушений углеводного обмена). Больные СД были разделены на 2 подгруппы: 1-я получала Мильгамму композитум по 1 драже 3 раза в день внутрь, 2-я — Тиогамму по 600 мг/сут и Мильгамму композитум по той же схеме, что и 1-я группа (рис. 1) [9].

Под влиянием Мильгаммы композитум и Тиогаммы наблюдались достоверные изменения интегральных показателей вегетативной регуляции (индексы напряжения и вегетативного равновесия) и мода (преобладающая продолжительность кардиоинтервала) (рис. 2).

На основании полученных данных авторы сделали вывод, что признаки вегетативной дисфункции, встречающиеся у пациентов с метаболическим синдромом, являются проявлениями автономной нейропатии в большинстве случаев при наличии СД 2 типа. Совместное применение Мильгаммы композитум и Тиогаммы улучшает показатели variability сердечного ритма при кардиоваскулярной автономной нейропатии [8].

Выводы

ДПН представляет собой часто встречающееся серьезное осложнение СД с множеством клинических проявлений. Учитывая распространенность и многообразие клинических симптомов заболевания, частоту развития инвалидизирующих поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДПН огромна.

Своевременная диагностика и рациональная терапия препаратами Мильгамма и Мильгамма композитум различных форм ДПН — важнейшее условие снижения количества тяжелых осложнений, увеличения продолжительности активной жизни больных СД. Также целесообразно включать в схемы лечения ДАН препарат Тиогамма, что позволяет повысить эффективность лечения.

©

Список литературы

1. Аметов А.С., Солянова Т.Н. Применение Мильгаммы композитум в лечении поздних осложнений сахарного диабета // РМЖ. 2009. № 2. С. 687–691.
2. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клиничко-нейрофизиологический анализ // Журнал неврологии и психиатрии. 2003. № 10. С. 15–20.
3. Антонова К.В., Недосугова Л.В. Роль и место тиоктовой кислоты в комплексной терапии сахарного диабета // Трудный пациент. 2008. № 10. С. 17–22.

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Реклама



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



Восстанавливает все виды чувствительности²



1. Hans-Peter Hammes et al., Nature Medicine, 2003 (3); 294-299

2. Stracke et al., A Benfotiamine-Vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996, 104 (1996): 311-316

4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Современные вопросы классификации, диагностики и критерии компенсации сахарного диабета // Качество жизни. Медицина. 2003. № 1. С. 10–15.
5. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М: Медицина, 2005.
6. Бегма А.Н., Бегма И.В. Эффективность препарата Мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии // Справочник поликлинического врача. 2009. № 9. С. 44–49.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М.: Медицинское информационное агентство, 2000. С. 14–390.
8. Воробьев С.В., Кириченко Д.А., Паленый А.И., Караханян К.С. Диагностика и лечение вегетативной дисфункции у больных с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена // Лечащий врач. 2009. № 1.
9. Данилов А.Б. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? // РМЖ. 2008. С. 37–39.
10. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Т.Е. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. Пособие для врачей. М.: Медицина, 2003.
11. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Рук. для врачей. Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000. 568 с.
12. Левин О.С. Полиневропатия. М: МИА, 2006.
13. Мктрумян А.М., Подачина С.В. Мильгамма композитум — препарат выбора в лечении диабетической нейропатии // РМЖ. 2008. № 28. С. 1887–1891.
14. Строков И.А., Аметов С.А., Козлова Н.А., Галеев И.В. Клиника диабетической невропатии // РМЖ. 1998. № 12. С. 787–801.
15. Строков И.А., Строков К.И., Ахмеджанова Л.Л., Албекова Ж.С. Тиоктацид в лечении диабетической полиневропатии // Трудный пациент. 2008. № 12. С. 19–23.
16. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш. Мильгамма и мильгамма композитум в лечении диабетической полинейропатии // Фармотека. 2009. № 20.
17. Шнайдер Н.А., Петрова М.М., Киричкова Т.А. Диабетическая невропатия // Международный неврологический журнал. 2008. № 3. С. 115–119.
18. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement) // Diabetes. 1988. Vol. 37. P. 1000–1004.
19. Amos A.F., McCarty D.J., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: Estimates and projections to the year 2010 // Diabetes Med. 1997. Vol. 14. P. 1–85.
20. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 1069–1078.
21. Bansal V., Kalita J., Misra U.K. Diabetic neuropathy // Postgrad Med. J. 2006. Vol. 82. P. 95–100.
22. Bierhaus A., Chevion S., Chevion M. et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF- κ B is suppressed by α -lipoic acid in cultured endothelial cells // Diabetes. 1997. Vol. 46. P. 1481–1490.
23. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. 2001. Vol. 414. P. 813–820.
24. Daousi C., MacFarlane F.A., Woodward A. et al. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. P. 976–982.
25. Davies M., Brophy S., Williams R., Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 1518–1522.
26. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. 1995. Vol. 8. P. 561–568.
27. Dworkin R.H., Backonja M., Rowbotham M.C. et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism, and treatment recommendation // Arch. Neurol. 2003. Vol. 60. P. 1524–1534.
28. Giannini C., Dyck P.J. Pathologic alterations of human diabetic polyneuropathy. Diabetic neuropathy. Eds. P.J. Dyck, P.K. Tomas. 2nd ed. Philadelphia, 1999. P. 270–295.
29. Haupt E., Ledermann H., Kopcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy — a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study) // Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 43, № 2. P. 71–77.
30. Kawano M., Otori Y., Katayama S. et al. A questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes — cross-sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan // Diabetes Res Clin Pract. 2001. Vol. 54. P. 41–47.
31. Kempler P. Autonomic neuropathy a marker of cardiovascular risk // Br. Diabetes Vase Dis. 2003. Vol. 3. P. 84–90.
32. Kempler P. Neuropathies. In: Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Ed. by P. Kemple. Springer, 2002. 208 p.
33. Kempler P., Testaye S., Chaturvedi N. et al. EURODIAB IDDM Complications Study Group Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors the EURODIAB IDDM Complications Study // Diabet. Med. 2002. Vol. 19, № 11. P. 900–909.
34. Kimura S., Tanabe M., Honda M., Ono H. Enhanced Wind-Up of the C-Fiber-Mediated Nociceptive Flexor Reflex Movement Following Painful Diabetic Neuropathy in Mice // J. Pharmacol. Sci. 2005. Vol. 97. P. 195–202.
35. Martin C.L., Albers J., Herman W.H. et al. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 340–344.
36. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes // JAMA. 2005. Vol. 293. P. 217–228.
37. Tavakoli M., Malik R.A. Management of painful diabetic neuropathy // Expert Opin. Pharmacother. 2008. Vol. 9. P. 2969–2978.
38. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. 1998. Vol. 352. P. 837–853.
39. UK Prospective Diabetes study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPD S38 // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 703–713.
40. Vinik A.I. Diabetic neuropathy: pathogenesis and therapy // Am. J. Med. 1999. Vol. 107. P. 17–26.
41. Whitsel E.A., Raghunathan T.E., Pearce R.M., Lin D., Rautaharju P.M., Lemaitre R., Siscovick D.S. Rinterval variation, the QT interval index and risk of primary cardiac arrest among patients without clinically recognized heart disease // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. P. 165–73.
42. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030 // Diabetes Care. 2004. Vol. 27. P. 1047–1053.
43. Woolf C., Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 1959–1964.
44. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008. Vol. 24. P. 52–57.
45. Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in prediabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. P. 464–469.