

## ЛЕКЦИИ

© ПЕТРОВА М.М., ШНАЙДЕР Н.А., КИРИЧКОВА Г.А.

### **ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ДЕФИНИЦИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

М.М. Петрова, Н.А. Шнайдер, Г.А. Киричкова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования, зав. – д.м.н., проф. М.М. Петрова; кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, зав. – д.м.н. Н.А. Шнайдер.

***Резюме.** В настоящей лекции на основе анализа доступной отечественной и зарубежной литературы обобщены сведения об эпидемиологии наиболее частого и инвалидизирующего осложнения сахарного диабета – диабетической нейропатии.*

***Ключевые слова:** сахарный диабет, нейропатия, эпидемиология, факторы риска, прогноз.*

Сахарный диабет (СД) – это глобальная проблема здравоохранения, которая поражает все возрастные группы, расы и национальности. В настоящее время около 177 миллионов людей во всём мире страдают этим заболеванием. По прогнозу ВОЗ число больных с СД к 2025 году возрастёт до 300 миллионов человек (рис. 1). Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) встречается наиболее часто и составляет около 90% случаев СД. Это связано с постарением популяции в развитых странах и увеличением числа случаев ожирения. Профилактика осложнений, специфических для ИНСД, является ключевым моментом в снижении летальности и смертности, ассоциируемой с СД. В последние годы показано, что осложнения СД зачастую диагностируются до первичной диагностики самого заболевания, поскольку 50% случаев всех больных имеют поражения других органов и тканей. Если диабет не выявляется или не лечится адекватно, то это неизбежно приводит к возникновению микроваскулярных осложнений, увеличению числа госпитализаций, связанных не только с СД, но и с лечением его осложнений.

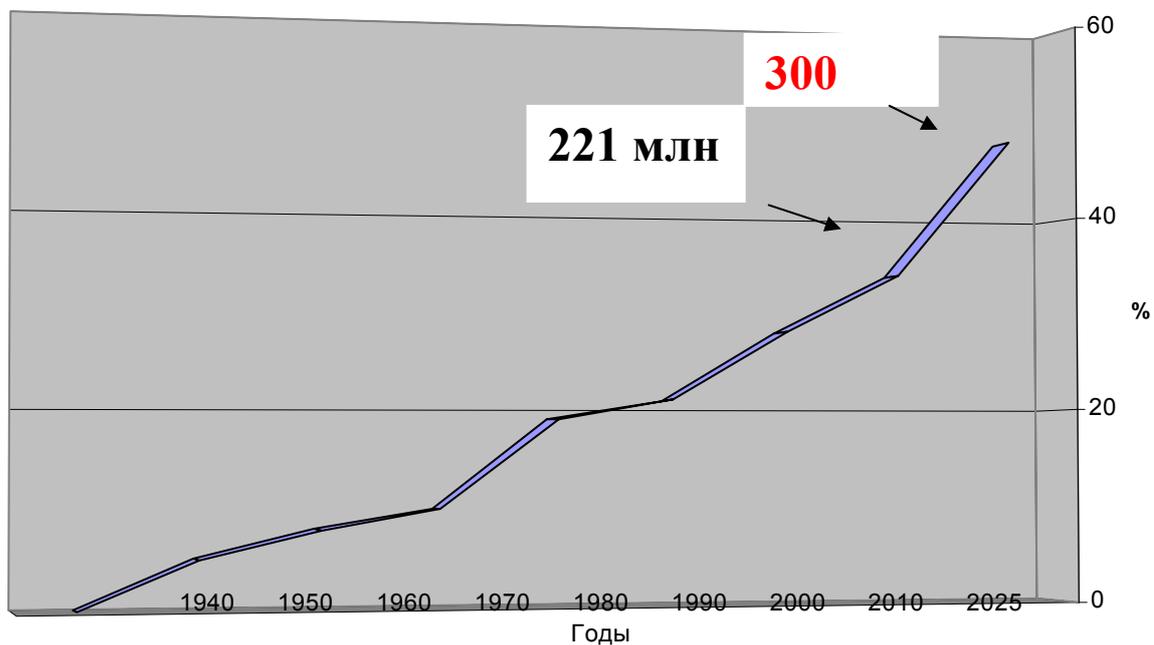


Рис. 1. Прогноз распространенности больных сахарным диабетом в мире.

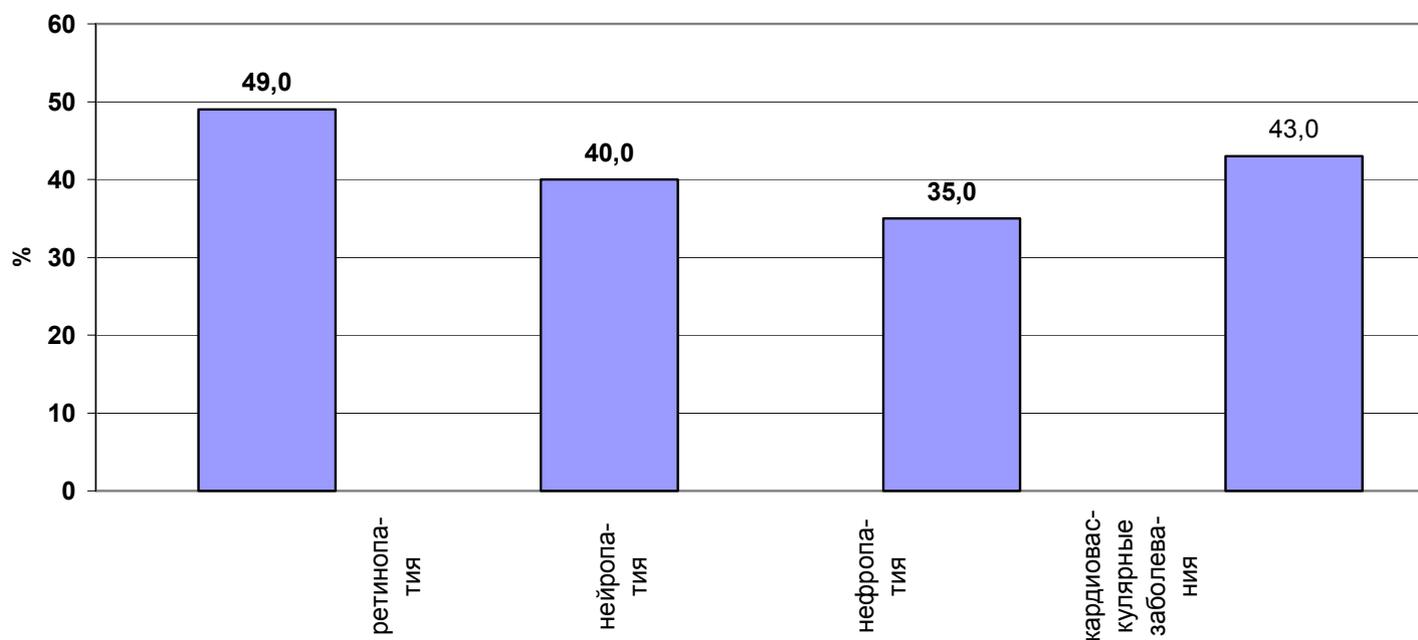


Рис. 2. Распространённость диабетических осложнений [Decision Resources Inc, 1999].

Одним из наиболее частых микроваскулярных осложнений СД, обуславливающих летальность и смертность у больных, является диабетическая нейропатия (ДН), которая (по данным суммарного анализа эпидемиологических исследований) встречается примерно в 30% случаев у госпитальных больных и в 20% – , амбулаторных (рис. 2). Основным фактором риска развития ДН – декомпенсация СД. В ходе исследования DCCT (1999) было продемонстрировано, что достижение компенсации СД с начала заболевания снижает риск развития ДН на 69%, а обеспечение его компенсации на любом этапе заболевания – на 57%.

Таким образом, наряду с неблагоприятным прогнозом и ростом числа больных СД в мире, следует ожидать и пропорциональное увеличение роста распространенности его микроваскулярных осложнений, в том числе: ДН, что обуславливает чрезвычайную актуальность рассматриваемой нами проблемы здравоохранения.

*Дефиниция диабетической нейропатии.* ДН – это наличие симптомов и/или признаков дисфункции нервной системы у больных с СД после исключения других причин. ДН является следствием диабетического поражения чувствительных (сенсорных), автономных (вегетативных) и двигательных (моторных) отделов периферической нервной системы [San Antonio Consensus Statement, 1988]. Поскольку все органы и части тела человека иннервируются, все они могут вовлекаться во вторичный патологический процесс при СД. ДН неоднородна. Первые классификации ДН основывались на типе нервных волокон, поражаемых при СД. В последние годы в новых классификациях учитывается также нейропатическая боль, которая значительно снижает качество жизни больных с микроваскулярными диабетическими осложнениями.

#### *Классификация и стадии диабетической нейропатии*

[American Diabetes Association and American Academy of Neurology, 1988]:

##### I. Субклиническая (бессимптомная) нейропатия.

##### A. Нарушение электродиагностических тестов:

1. снижение скорости проводимости возбуждения по моторным и сенсорным волокнам,
2. снижение амплитуды потенциала двигательной единицы.

##### B. Нарушение неврологического статуса:

1. снижение вибрационной и тактильной чувствительности,
2. снижение температурной чувствительности,
3. другие нарушения болевой чувствительности (гиперпатия, дизестезия, парестезия), нейропатическая боль, нарушение чувства дискриминации и др.

##### C. Нарушение автономных функциональных тестов:

1. снижение кардиоваскулярных рефлексов,

2. изменение кардиоваскулярных рефлексов,
3. патологический биохимический ответ на гипогликемию.

## II. Клиническая нейропатия.

### A. Диффузная соматическая нейропатия.

1. дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия:
  - a. с первичным поражением малых волокон,
  - b. с первичным поражением крупных волокон,
  - c. смешанная.

### B. Автономная нейропатия:

1. кардиоваскулярная;
2. нарушение зрачковых рефлексов;
3. желудочно-кишечная:
  - a. парез кишечника,
  - b. запор,
  - c. диабетическая диарея;
  - d. недержание аноректального сфинктера;
4. Мочеполовая автономная нейропатия:
  - a. дисфункция мочевого пузыря,
  - b. эректильная дисфункция.

### C. Локальная нейропатия:

1. мононейропатия,
2. множественная мононейропатия,
3. амиотрофия.

## *Классификация диабетической нейропатии*

[И.А. Строчков и соавт., 1998]

### I. Симметричные нейропатии:

1. прогрессирующие нейропатии:
  - a. дистальная сенсомоторная полиневропатия,
  - b. вегетативная полиневропатия;
2. обратимые нейропатии:
  - a. транзиторная гипергликемическая полинейропатия,
  - b. острая сенсорная полинейропатия,
  - c. проксимальная моторная нейропатия.

### II. Асимметричные нейропатии:

1. обратимые:

- a. радикулоплексопатия,
- b. множественная мононевропатия,
- c. краниальные нейропатии.

ДН значительно снижает качество жизни больных (QOL – quality of life, англ.). По данным E. Vinik et al. (Институт диабета штата Вирджиния, США, 2006), качество жизни больных с СД по ряду тестов было значительно ниже по сравнению с больными, не имеющими ДН (рис. 3). Отмечено, что качество жизни больных и боль при диабетической полинейропатии (ДПН) – обратнoзависимые факторы.

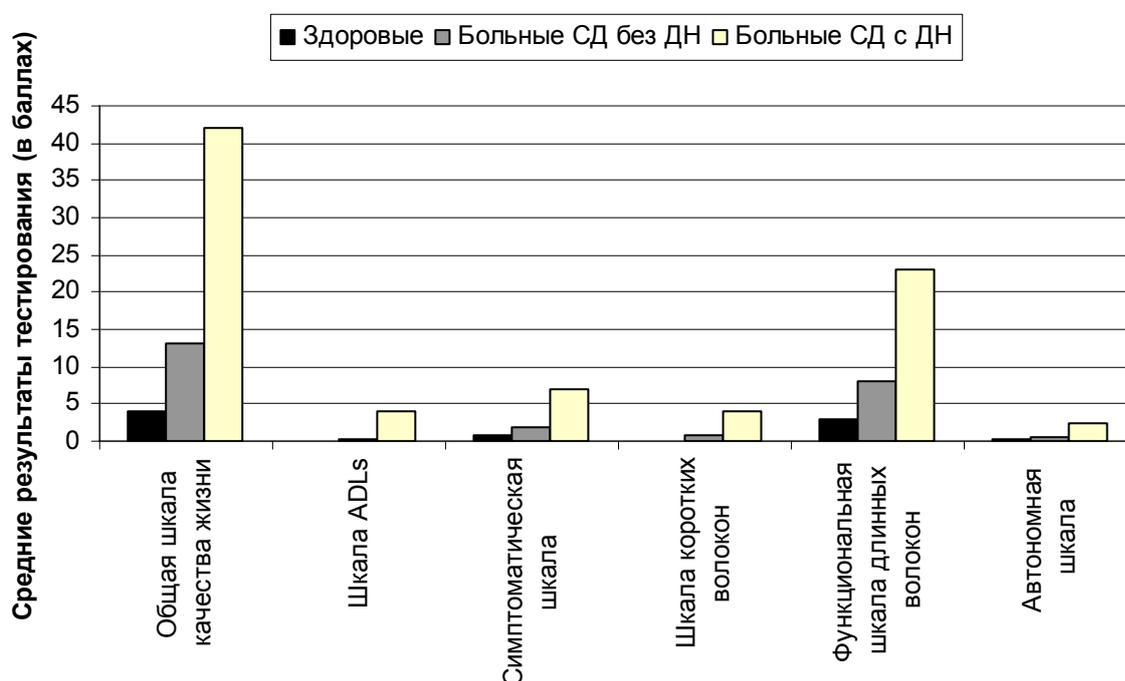
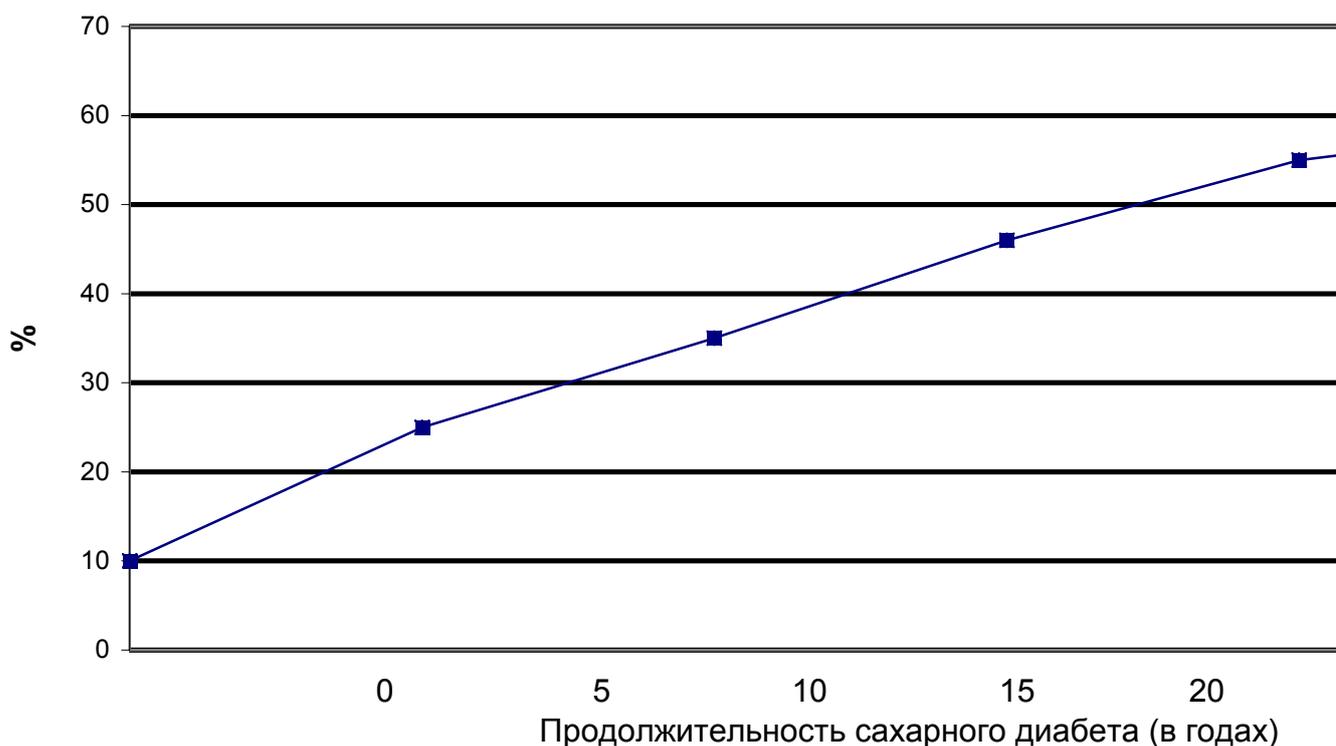


Рис. 3. Качество жизни у больных сахарным диабетом с и без диабетической нейропатии по сравнению со здоровыми индивидуумами [по Vinik, 2006].

*Эпидемиология диабетической полинейропатии.* ДПН наиболее часто встречается у больных с СД (в среднем в 20% случаев среди взрослых). Распространённость ДН зависит от длительности диабета. Так при продолжительности заболевания более 20-25 лет распространённость ДПН повышается до 55-60% в популяции лиц, имеющих развёрнутую клиническую картину заболевания (рис. 4).



*Рис. 4. Зависимость частоты встречаемости диабетической нейропатии от стажа сахарного диабета.*

В популяционном исследовании M.D. Manes et al., проведенного в 2003, целью которого явилось изучение распространённости ДПН и язв стопы, а также оценка их факторов риска, показано, что около 33,5% больных СД имеют ДПН, из числа которых в 4,75% случаев имели язвы стопы. Авторы отметили, что больные, имеющие язву стопы, страдали более тяжёлыми формами ДПН и имели большую степень нарушения вибрационной чувствительности, нежели больные, не имеющие язв стопы. По данным крупного популяционного когортного исследования Rochester Diabetic Neuropathy Study (1993), проведённого в штате Миннесота (США), было показано, что распространённость неврологических осложнений наблюдалась в 36% случаев больных инсулинзависимым СД (ИЗСД) и включает различные типы поражения периферической и вегетативной нервной системы: полинейропатию – 54%, бессимптоматический карпальный туннельный синдром – 22%, симптоматический карпальный туннельный синдром – 11%, автономную полинейропатию – 7%, другие формы ДН – 3%. Больные с инсулиннезависимым СД (ИНСД) имели больший риск развития микрососудистых осложнений по сравнению с ИЗСД. Различные варианты нейропатий наблюдались при ИНСД в 59% случаев, в том числе: полинейропатия – в 45%, бессимптоматический карпальный туннельный синдром – 29%, симптоматический карпальный туннельный синдром – 6%, автономная полинейропатия –

5%, другие формы ДН – 3%. Выраженная тяжесть ДПН зарегистрирована в 15% случаев у больных ИЗСД и 13% – ИНСД. Отмечено, что в клинической практике чаще диагностируется ДН на поздних стадиях развития патологического процесса, когда эффективность терапии низкая. В практике ДН выявляется лишь в небольшом проценте случаев, что составляет лишь вершину «айсберга» (рис. 5).



Рис. 5. «Верхушка айсберга» распространённости диабетической нейропатии [по Fonseca, 2006].

По данным EURODIAB IDDM Complications Study (2001), 28% больных ИЗСД типа имеют ДН. По данным Fedele et al. распространённость ДН у больных ИЗСД и ИНСД составляет около 32,3%. Высокая распространённость ДН найдена в мультицентровых исследованиях Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complication Study (1999) и DCCT (Diabetes Control and Complications Trial, 1999). По данным Seattle Prospective Diabetic Foot Study (1996), 50% лиц с ДН имели периферическую сенсорную нейропатию.

S. Savage et al., анализируя данные перекрёстного когортного исследования в штате Денвер (США), целью которого было уточнение взаимосвязи ДПН с методами лечения ИНСД у больных ИНСД, показано, что лечившиеся инсулином имели нейропатию в 55% случаев, против 37%, принимающих пероральные сахароснижающие препараты. А в подгруппе больных, страдающих ИНСД более 10 лет, частота ДПН была значительно выше, чем в группе, получавших инсулин (63% против 49% соответственно) [18], что противоречит данным других авторов.

По данным крупного проспективного мультицентрового исследования, проведенного в Польше [W. Fabian et al., 2005], целью которого было изучение распространённости осложнений СД среди больных, наблюдающихся у врачей общей практики показано, что на уровне первичного звена здравоохранения ДПН у больных ИНСД регистрировалась лишь в 2,4% случаев, а диабетическая стопа – в 0,5% случаев; при ИНСД – в 2,2% и 2,2 % соответственно, что значительно ниже среднестатистических показателей распространённости этих грозных осложнений СД в Европе. Авторы пришли к выводу, что низкая распространённость ДН и нейропатической диабетической стопы у больных ИЗСД и ИНСД в Польше, в первую очередь, обусловлены низким уровнем диагностики этих осложнений СД врачами общей практики [9]. Интересно исследование осложнений и факторов риска ДН при ИЗСД, проведенное в Кракове в 2003 году. Авторы показали, что клиника ДПН развилась в 29% случаев, диабетической автономной нейропатии (ДАН) – в 8,7%, синдром диабетической стопы – 8,3%. Половина больных, страдающих диабетической ретинопатией, имели ДПН, в то время как ретинопатия встретилась в 90% случаев у больных с диабетической стопой, в 65% – с ДПН и в 71% – имеющих клинику ДАН [13].

M.J. Sender Palacios et al. показали, что распространённость ДПН в Испании составляет 5% и 4% случаев ИЗСД и ИНСД соответственно [19], что противоречит данным других испанских исследователей и значительно ниже аналогичных показателей в других европейских странах. Например, по данным J. Cabezas-Cerrato, распространённость ДПН в Испании составила 22,7% случаев [6]. При перекрёстном исследовании ДПН у испанцев с ИЗСД и ИНСД, показано, что частота ДПН составила 54%. Автор убедительно показал, что  $\frac{1}{4}$  испанцев имеют периферическую нейропатию, среди которых 90% – больны ИНСД, то есть имеют ДПН. Кроме того J. Cabezas-Cerrato выявил положительную корреляционную зависимость между распространённостью ДПН, возрастом больных СД и длительностью диабета [7].

D. Fedele et al., проведя мультицентровое исследование в Италии, также показали высокий уровень распространённости и ДПН – в 32,3% случаев [10]. S. Kumar et al., изучая распространённость ДПН среди популяции диабетиков Англии, обнаружили, что это осложнение встретилось в 41,6% случаев, из них 5,3% – имели нейропатические диабетические язвы стоп [14].

Болевой синдром (нейропатическая боль) при ДПН встречается в 18–20% случаев [1, 3, 4, 8, 16, 17, 20].

*Эпидемиология диабетической автономной нейропатии (ДАН).* Распространённость диабетической автономной нейропатии варьирует от 0,6% до 90% случаев (в зависимости от

используемых тестов, обследуемой популяции, типа и стадии СД). По данным популяционных исследований с использованием радиоизотопных технологий, показано, что гастроинтестинальная ДАН (с дисфункцией желудочно-кишечного тракта), регистрировалась в 50% у больных СД, не имеющих выраженных клинических симптомов (ассимптомная ДАН) и в 76% – с наличием симптомов (симптомная ДАН), включая тошноту и рвоту после приёма пищи, тяжесть в эпигастрии, диарею. Распространённость урогенитальной ДАН (с дисфункцией мочеполовой системы) варьирует в 43% до 87% случаев ИНСД. Распространённость эректильной дисфункции у мужчин, страдающих СД отмечены от 27% до 75% случаев.

Интерес представляет австрийское исследование распространённости сенсорной и автономной нейропатии у больных ИЗСД и ИНСД. Авторы использовали шкалу MNSI (Michigan Neuropathy Screening Instrument, англ.), включающую оригинальный опросник для диагностики ДАН и шестибалльную шкалу тяжести симптомов, которые были подтверждены объективным обследованием больных [12]. По данным MNSI, распространённость симптоматической ДПН с наличием объективной неврологической симптоматики составила 16% при ИЗСД и 37,5 % при – ИНСД. Больные с СД, у которых выявлялось снижение или выпадение ахиллова рефлекса (54,7%), в 42,2% имели другие признаки сенсомоторной ДПН и в 35,1% – ДАН. Более чем в 25,7% случаев при выявлении патологии ахиллова рефлекса у диабетиков объективно выявлялись признаки сочетанной патологии со стороны периферической и вегетативной нервной системы в виде сенсомоторной ДПН в сочетании с ДАН. В то же время отмечено, что снижение вибрационной чувствительности имело более высокую степень прямой корреляционной зависимости с признаками ДН и диагностировалось на более ранних стадиях этого осложнения СД, в том числе у лиц, имеющих расстройство вибрационной чувствительности (28,9%). В 59,4% случаев имелись и другие объективные признаки: в 46,5% – ДАН и в 34,7% сочетание ДПН и ДАН. Нарушение вибрационной чувствительности статистически значимо коррелировало с парестезиями, болью, выпадением функций и другими симптомами как сенсомоторной, так и автономной ДН. Кроме того авторами показана наибольшая частота встречаемости более тяжёлого течения нейропатии при ИНСД.

М. Veglio et al. исследовали эпидемиологию ДН в Италии, используя стандартизированный опросник, неврологическое обследование, исследование вибрационной чувствительности и два сердечно-сосудистых вегетативных теста. Частота бессимптомной и симптомной ДАН у больных СД Италии составила 7,2% и 21,3% соответственно [22]. M.D. Flynn et al. исследовали распространённость автономной и периферической нейропатии у больных ИЗСД в Великобритании. Средний возраст больных

составил 43 года, длительность ИЗСД варьировала от 1 до 54 лет. Авторами показано, что нарушение функции автономной нервной системы регистрировалось в 16,6% случаев, в то время как ДН развивалась чаще (23,5%). При этом они обратили внимание на то, что у больных ИЗСД, имеющих ДАН, в 47,6% случаев не выявлялись признаки ДПН, в то время как в 37% с ДПН имели ДАН. Распространённость обеих форм диабетической нейропатии повышалась в зависимости от длительности СД. ДАН чаще диагностировалась у больных ИЗСД молодого возраста (моложе 20 лет – 18,2% случаев), по сравнению с больными старше 40 лет (11,1%). Напротив, ДПН чаще обнаруживалась у больных старшей возрастной группы: менее 20 лет – в 13,5% случаев против 36,8% – у лиц старше 40 лет ( $p < 0,001$ ). Возрастной пик дебюта ДАН – возраст 40-49 лет, при этом рост и прогрессирование, в том числе присоединение ДПН, повышались в зависимости от возраста больных ( $p < 0,001$ ). Распространённость ДПН через 20 лет после первичной диагностики ДАН составила 40,2%, по сравнению с 30,7% во время первичной диагностики [11].

N.N. Thi et al., изучая распространённость кардиальной автономной нейропатии (КАН) у больных ИЗСД во Вьетнаме, отметили высокую распространённость КАН у диабетиков-вьетнамцев, по сравнению с группой контроля (европейцы и здоровые волонтеры-вьетнамцы). При этом суммарная распространённость мягкой КАН при ИЗСД и ИНСД составила 67,6%. Тяжёлое течение КАН найдено в 53,3% случаев. Выраженность КАН зависела от длительности СД и уровня глюкозы крови. По данным логистического регрессионного анализа, КАН была более типичным осложнением для ИНСД во вьетнамской популяции по сравнению с европейцами [21].

По данным Diacan Multicenter Study (Германия, 1993), посвящённом изучению распространённости факторов риска КАН и ДПН у больных ИЗСД и ИНСД в 17-ти диабетических центрах Германии, трёх диабетических центрах Швейцарии и двух диабетических центрах Австрии, распространённость КАН варьировала от 8,5% при ИЗСД до 12,2% при ИНСД. Распространённость ДПН была выше и составила 17,1% и 34,8% случаев соответственно [24, 25, 26].

Частота различных подтипов ДАН нарастает в зависимости от длительности ИНСД. (табл. 1). При использовании электрофизиологических методов исследования ДН диагностируется чаще и на более ранних стадиях развития патологического процесса – в среднем, в 70-90% у больных СД. К моменту первичной диагностики у одной четверти больных ИНСД выявляются электрофизиологические признаки ДН, что объясняется длительной доклинической фазой этого микроваскулярного осложнения диабета [Report and Recommendation of the San Antonio Conference on Diabetic Neuropathy, 1988].

Таблица №1.

*Частота встречаемости симпатической и парасимпатической диабетической нейропатии у больных ИНСД [EURODIAB IDDM Prospective Complications Study, 2001].*

Длительность сахарного диабета (лет)	Структура типов нейропатии (в %)		
	Парасимпатическая	Симпатическая	Смешанная автономная
5 и более	19,6	6,8	2,1
10 и более	65,0	24,0	15,2

*Прогноз.* ДН повышает смертность больных СД в основном за счёт КАН и ДПН, в том числе синдрома «диабетической стопы» и его последствий [5]. ДПН не только является наиболее частым осложнением СД, но и ведущей причиной летальности и смертности в этой группе больных во всём мире, ведущим фактором риска ампутаций нижних конечностей. Так в США, больным СД проводят около 85 тысяч ампутаций в год, то есть каждые 10 минут выполняется хотя бы одна ампутация. На это только в США затрачивается около 37 билл. \$US ежегодно. При этом показано, что ведущим этиологическим фактором ампутаций является ДПН. Люди, страдающие СД, подвергаются ампутации конечностей в 15 раз чаще, чем лица, не имеющие СД, и имеют больше проблем со стороны нижних конечностей по сравнению с неимеющими ДПН. Только ранняя диагностика и своевременное лечение ДПН может позволить уменьшить риск летальности и смертности, а также число ампутаций.

Прогноз ДАН является неблагоприятным, поскольку не только резко снижается качество жизни больных, но является еще серьезным фактором риска развития поздних осложнений СД, приводит к инвалидизации и повышает летальность. В ряде случаев является непосредственной причиной летальных исходов. В 1980 году Ewing et al. впервые продемонстрировали, что в 56% случаев летальных исходов СД ассоциировано с ДАН, в то время как число летальных исходов у больных СД без ДАН составила лишь 15%. По данным метаанализа, проведенного Ziegler et al. в 1994 году, в течение 5-8-летнего периода наблюдений смертность среди больных с КАН составила 29% по сравнению с 6% смертностью больных среди не имеющих данного осложнения СД. Больные с субклинической стадией ДАН имели более благоприятный прогноз: смертность в этой группе за 10 лет составила 9,3-10,5% [15, 23].

*Заключение.* В России за последние 15 лет число больных СД возросло более чем в 2 раза, достигнув в отдельных регионах 2–4% популяции. Причем на долю ИЗСД приходится 10–15%, а 85–90% случаев составляет ИНСД [2]. Медицинскую и социально-экономическую значимость проблемы ДН трудно переоценить, учитывая высокую распространенность СД, частоту тяжелых диабетических поражений нервной системы со снижением качества жизни и социальной активности больных, а также колоссальные материальные затраты на их лечение и социальное обеспечение. Признаки ДН являются предикторами самого СД и диагностируются у больных задолго до развития болезни. Это означает то, что возникла острая необходимость выявления больных на ранних этапах, используя тесты на чувствительность, электрофизиологические исследования наряду с клиническим обследованием ещё на приёме врачей первичного звена здравоохранения. Только ранняя диагностика признаков ДН, скорое и адекватное лечение этого осложнения приведёт к снижению числа летальности и смертности, уменьшению инвалидизации в мире, улучшению прогноза течения и развития СД и его осложнений.

Поскольку ДПН лежит в основе 50-75% всех нетравматических ампутаций при СД, важным элементом профилактики является скрининговое обследование всех этой патологии больных и выявление группы риска в отношении развития ДПН (включая синдром диабетической стопы) и КАН. В зависимости от категории риска, должна определяться кратность диспансерного наблюдения. ДАН является грозным осложнением СД и является фактором риска внезапной смерти. Однако ДАН диагностируется лишь в 2,5% от общего числа больных, имеющих это осложнение диабета. Это требует внедрения способов ранней диагностики ДАН в практическое здравоохранение уже на этапе амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения.

Таким образом, если комплексное обследование чувствительности (вибрационной, болевой, температурной, тактильной) будет внедрено в клиническую практику ещё на этапе первичного звена здравоохранения, это поможет на 30% сократить развитие такого опасного осложнения СД, как ДН. Важным элементом профилактики ДН является создание школ здоровья для больных СД, где при проведении занятий необходимо делать основной акцент на ранние клинико-диагностические признаки этого осложнения СД, особенности ранней диагностики и адекватное лечение.

## **DIABETIC NEUROPATHY: DEFINITION, EPIDEMIOLOGY**

M.M. Petrova, N.A. Shnyder, G.A. Kirichkova

Krasnoyarsk state medical university named in honor of V.F. Vojno-Yasenetskij

At persisting lecture analysis and generalized information about epydemiology and risk factors of most often disabling diabetes complications – the diabetic neuropathy to base available Russian-English of the literature, is represented

### Литература

1. Анисимова Е.И., Данилов А.Б. Нейропатический болевой синдром: клинико-нейрофизиологический анализ // Журн. неврол. психиатр. – 2003. – №10. – С. 15-20.
2. Балаболкин М.И. Диабетология. – М.: Медицина, 2000. – 672с.
3. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. – М.: Нейромедиа, 2003. – 227с.
4. Стриков И.А., Баринов А.Н. Клиника, патогенез и лечение болевого синдрома при диабетической полиневропатии // Неврол. журн. – 2001. – №6. – С. 47-55.
5. Храмилин В.Н. Диабетическая нейропатия // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 11. – С. 155.
6. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1263 –1269.
7. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS) // Diabetologia. – 1993. – Vol. 36, № 2 – P. 150 –154.
8. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study// Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 817–824.
9. Fabian W., Majkowska L., Stefanski A. et al. Prevalence of diabetes, antidiabetic treatment and chronic diabetic complications reported by general practitioners// Przegl. Lek. – 2005. – Vol. 62, № 4. – P. 201–205.
10. Fedele D., Comi G., Coscelli C. et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 20. – P. 836–843.
11. Flynn M.D., O'Brein I.A., Corral R.J. The prevalence of autonomic and peripheral neuropathy in insulin-treated diabetic subjects // Diabet Med. – 1995. – Vol. 12, № 4. – P. 310-313.
12. Kastenbuer T., Irsigler P., Sauseng S. et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetic subjects // J. Diabetes Complication. – 2004. – Vol. 18, № 1. – P. 27-31.
13. Kozek E., Gorska A., Fross K. et al. Chronic complications and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus-retrospective analysis // Przegl. Lek. – 2003. – Vol. 60, № 12. – P. 773-777.

14. Kumar S., Ashe H.A., Parnell L.N. et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study // *Diabet Med.* – 1994. – Vol. 11, № 5. – P. 480-484.
15. *Neuropathies / Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy/* Ed. by P. Kemple. – Springer, 2002. – 238 p.
16. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973: Part 1 // *Diabet Care.* – 1978 – Vol. 1. – P. 168–178.
17. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973: Part 2 // *Diabet Care.* – 1978. – Vol. 1. – P. 252–261.
18. Savage S., Estacio R.O., Jeffers B. et al. Increased complications in noninsulin-dependent diabetic patients treated with insulin versus oral hypoglycemic agents: a population study // *Proc. Assoc. Am. Physicians.* – 1997. – Vol. 109, № 2. – P. 181-189.
19. Sender Palacios M.J., Vernet Vernet M., Larrosa Saez P. Socio-demographic and clinical characteristics of a patient population with diabetes mellitus // *Aten. Primaria.* – 2002. – Vol. 12, № 8. – P. 474-480.
20. Tesfaye S., Stevens L.K., Stephenson J.M. et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycemic control and potential risks factors: the EURODIAB IDDM Complications Study // *Diabetologia.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1377–1384.
21. Thi N.N., Paries J., Attali J.R., Valensi P. High prevalence and severity of cardiac autonomic neuropathy in Vietnamese diabetic patients // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22, № 8. – P. 1072-1078.
22. Veglio M., Sivieri R. Prevalence of neuropathy in IDDM patients in Piemonte // *Diabetes Cure.* – 1993. – Vol.16. – P. 456-461.
23. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment // *Diabetes Metab. Rev.* – 1994. – Vol. 10. – P. 339-383.
24. Ziegler D., Gries F.A., Mühlen H. et al. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The DiaCAN Multicenter Study Group // *Diabetes Metab.* – 1993. – Vol. 19, № 1. – P. 143-151.
25. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group // *J. Diabetes Complications.* – 1992. – Vol. 6, № 1. – P.49-57.
26. Ziegler D., Gries F.A., Spüler M., Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. DiaCAN Multicenter Study Group // *Diabet Med.* – 1993. – Vol. 10. – P. 82-86.