

Долгосрочное влияние гипергликемической памяти на патогенетические подходы к лечению диабетической полинейропатии

О.В.Светлова, И.В.Гурьева, И.В.Кузина
ФГУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы и реабилитации», Москва

В статье рассмотрены вопросы патогенеза диабетической полинейропатии, роли гипергликемической памяти в формировании осложнений сахарного диабета. Показана клиническая эффективность применения препарата Мильгамма Композитум, обусловленная воздействием на основные патогенетические механизмы развития диабетической полинейропатии – активация транскетолазы и предотвращение накопления конечных продуктов гликирования.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, гипергликемическая память, патогенез, лечение, бенфотиамин, пиридоксин.

Long-term effect of hyperglycemic memory on pathogenetic approaches to treatment of diabetic polyneuropathy

O.V.Svetlova, I.V.Gurieva, I.V.Kusina
Federal State Institution «Federal bureau of medico-social expertise and rehabilitation», Moscow

Pathogenesis of diabetic polyneuropathy and role of hyperglycemic memory in development of diabetic complications are considered. Data on clinical efficacy of Milgamma® compositum associated with its ability affect main mechanism of development of diabetic polyneuropathy are presented.

Key words: diabetes mellitus, diabetic polyneuropathy, hyperglycemic memory, pathogenesis, treatment, benfotiamine, pyridoxine.

Несмотря на современные достижения в лечении сахарного диабета, диагностика, предупреждение и лечение осложнений этого заболевания представляют большую медико-социальную проблему. Диабетическая полинейропатия влияет на качество жизни пациентов, являясь причиной ампутаций и приводя к ранней инвалидности, а в ряде случаев становится непосредственной причиной смерти [4].

В настоящее время обсуждается комплекс связанных между собой различных патофизиологических и патобиохимических механизмов, которые играют важную роль в формировании диабетической полинейропатии. Диабетическая полинейропатия представляет многостадийный процесс, включающий в себя целый каскад патогенетических механизмов [1, 4].

Полиоловый путь: при увеличении внутриклеточной концентрации глюкозы ее избыток восстанавливается альдозоредуктазой до сорбитола с потреблением НАДФ, который необходим для регенерации восстановленного глутатиона. Глутатион в свою очередь является важным внутриклеточным антиоксидантом [21, 22, 25].

Образование конечных продуктов гликирования и их предшественников (метилглиоксаль) приводит также к повреждению тканей. Метилглиоксаль реагирует со свободными аминокгруппами лизина и аргинина в составе белков, образуя конечные продукты гликирования [21]. Продукция конечных продуктов гликирования внутри клеток приводит к нарушению их функции, воспалению, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови.

Повреждение тканей вызывает механизм активации протеинкиназы С, что приводит к активации внутриядерного фактора капша-В (NFκB), подавляет эндотелиальную синтетазу оксида азота (eNOS), повышает уровень эндотелина-1, трансформирующего фактора роста β (TGF-β), и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). В итоге это приводит к нарушению кровотока и окклюзии капилляров [12, 20].

При гексозаминовом механизме глутамин – фруктозо-6-фосфат амидотрансфераза (GFAT) – трансформирует глюкозо-6-фосфат в глюкозамин-6-фосфат и затем в уридиндифосфат-N-ацетилглюкозамин [28]. Этот конечный продукт метаболизма вызывает нарушения транскрипции, приводя к гиперэксперсии TGF-β и PAI-1 и изменению структуры белковых рецепторов, вследствие чего развивается резистентность к инсулину [28].

Все эти патогенетические пути объединены общим процессом – усиленной продукцией свободнорадикального супероксид-аниона и активных форм кислорода. Супероксид-анион, образующийся в виде побочного продукта окисления глюкозы, активирует основные пути гипергликемического повреждения тканей, снижая при этом активность глицеральдегид-3-фосфата (GAPDH) – основного фермента гликирования [7, 10, 11].

Данные механизмы приводят к сосудистым и метаболическим изменениям, которые сначала проявляются обратимыми функциональными повреждениями нервов, а впоследствии серьезными мор-

Сведения об авторах:

Светлова Ольга Владимировна – к.м.н., научный сотрудник сектора медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ.

Гурьева Ирина Владимировна – профессор, д.м.н., зав. сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ.

Кузина Ирина Викторовна – к.м.н., с.н.с. сектора медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ.

Мильгамма композитум

сохраняет нервные волокна



Защищает нервную ткань и сосуды от конечных продуктов гликирования¹



Улучшает скорость проведения нервного импульса²



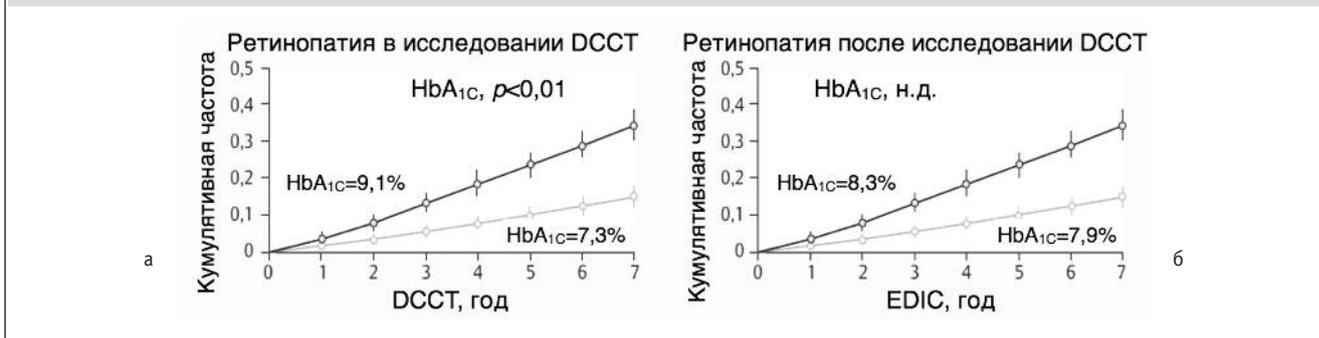
Восстанавливает все виды чувствительности²



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

Рис. 1. Гипергликемическая (метаболическая) память. Неизменные кривые частоты осложнений сахарного диабета, несмотря на годы последующего низкого уровня глюкозы крови. а) Кумулятивная частота диабетической ретинопатии в исследовании “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT 1993). б) Частота ретинопатии в исследовании “Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications” (EDIC) (JAMA 2002).



фологическими дефектами вплоть до необратимых. Таким образом, диабетическая полинейропатия представляет патологию со сложнейшим многофакторным патогенезом, но, несмотря на обилие теорий развития этого осложнения, ее основным патогенетическим фактором является гипергликемия.

Многие крупные рандомизированные исследования показали, что ранний интенсивный гликемический контроль снижает риск развития осложнений сахарного диабета. Однако существуют другие данные, свидетельствующие о долгосрочном влиянии раннего гликемического контроля на клинические исходы заболевания, на основании чего была выдвинута и предложена концепция «гипергликемической памяти» или «метаболической памяти» [16].

О роли гипергликемической памяти впервые свидетельствуют результаты двух исследований: рандомизированное контролируемое «Исследование контроля и осложнений диабета» (Diabetes Control and Complications Trial, DCCT, 1993) и исследование «Эпидемиология лечения осложнений диабета» (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC [JAMA, 2002]).

В этих исследованиях (DCCT/EDIC) участвовал 1441 пациент с сахарным диабетом 1 типа (возраст 13–39 лет). Пациенты находились на традиционной и интенсивной инсулинотерапии. По истечении периода последующего наблюдения со средним сроком 6,5 лет было обнаружено прогрессирование диабетической ретинопатии в обеих группах, однако кривая зависимости была более крутой у пациентов, получавших традиционную терапию. Эта разница в значительной мере соотносилась с уровнем

гликированного гемоглобина (HbA_{1c}): в группе на традиционной инсулинотерапии – 9,1% и в группе на интенсивной инсулинотерапии – 7,3% (рис. 1 а).

Пациенты, получавшие интенсивную инсулинотерапию, после завершения рандомизированной контролируемой фазы исследования DCCT продолжили участие в исследовании, а больным на традиционной терапии было рекомендовано перейти на интенсивную инсулинотерапию. В свою очередь, это привело к росту уровня HbA_{1c} в первой группе с 7,3% до 7,9% и к его снижению с 9,1% до 8,3% – во второй группе (рис. 1 б). Значения HbA_{1c} в обеих группах стало статистически неразличимым и оставалось таковым на протяжении всего исследования EDIC. Кривые прогрессирования ретинопатии остались неизменными в обеих группах [14].

Представленные результаты свидетельствуют о том, что предшествующие высокие показатели уровня глюкозы могут влиять на риск будущих осложнений сахарного диабета. Даже длительное поддержание удовлетворительного уровня глюкозы может не влиять на скорость развития осложнений сахарного диабета. Этот феномен также наблюдается у больных сахарным диабетом 2 типа, и для них роль «гипергликемической памяти» может быть более актуальной с учетом отсроченного установления диагноза [14].

Возможные патобиологические механизмы гипергликемической памяти были изучены на эндотелиальных клетках артерий человека и на модели грызунов в отсутствие диабета [El-Osta и соавт., 2008]. Как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* преходящая гипергликемия (продолжительностью 16 ч

Информация о препарате

МИЛЬГАММА КОМПЗИТУМ (драже)
(Верваг Фарма, Германия)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нейротропные витамины группы В оказывают благоприятное воздействие на воспалительные и дегенеративные заболевания нервов и двигательного аппарата. Улучшают работу периферической нервной системы. Тиамин играет ключевую роль в метаболизме углеводов, а также в цикле Кребса с последующим участием в синтезе ТПФ (тиамин пирофосфат) и АТФ (аденозин трифосфат). Пиридоксин участвует в регуляции обмена ключевых нейромедиаторов и аминокислот. Особенностью данных препаратов является синергизм компонентов, проявляющийся в положительном влиянии на нервную и нейромышечную системы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве патогенетического и симптоматического средства в составе комплексной терапии заболеваний и синдромов нервной системы раз-

личного происхождения: невралгия, неврит, парез лицевого нерва, ретробульбарный неврит, ганглиониты (включая опоясывающий лишай), плексопатия, нейропатия, полинейропатия (диабетическая, алкогольная и др.), ночные мышечные судороги, особенно у лиц старших возрастных групп, неврологические проявления остеохондроза позвоночника: радикулопатия, люмбоишалгия, мышечно-тонические синдромы.

Разделы: Фармакокинетика, Противопоказания, Применение при беременности и в период лактации, Способ применения и дозы, Побочное действие, Передозировка, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

и 6 ч соответственно) вызывала долгосрочные активирующие эпигенетические изменения в промоторе субъединицы р65NFkB (так называемые «белки теплового шока») [13, 28]. Эти изменения оставались неизменными на протяжении последующих 6 дней, в течение которых наблюдался нормальный уровень глюкозы крови, и их можно было предотвратить путем уменьшения образования активных форм кислорода или метилглиоксала [24]. Подобные долгосрочные эпигенетические изменения опосредованы участием гистон-модифицирующих ферментов, ремоделирующих цепи хроматина ДНК для обеспечения транскрипции гена [24].

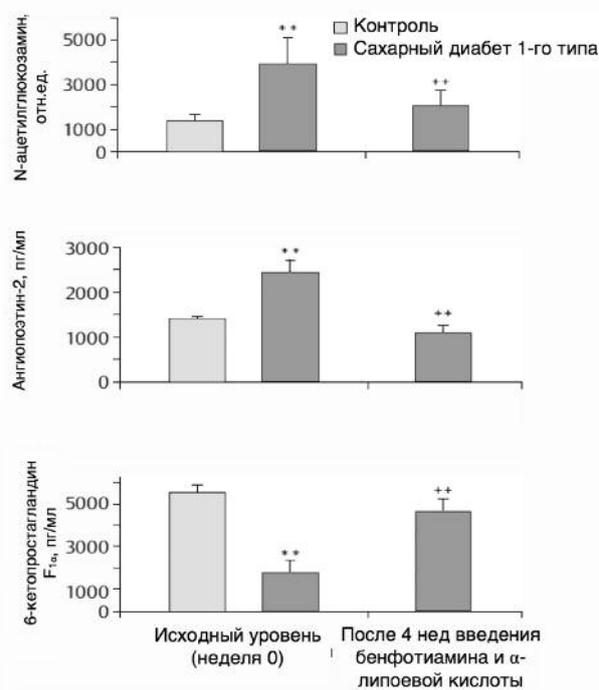
Существование феномена «гипергликемической памяти» свидетельствует о необходимости не только раннего адекватного и длительного гликемического контроля, но и необходимости введения препаратов, блокирующих образование конечных продуктов гликирования для уменьшения скорости развития или устранения последствий отдаленных осложнений сахарного диабета [16].

Рассмотренные патогенетические механизмы гипергликемического поражения позволяют обосновать применение ингибиторов PARP (фермент поли-АДФ-рибозо-полимераза), ингибиторов альдозоредуктазы, активаторов транскетолазы и антиоксидантов [9]. В нескольких клинических исследованиях были применены ингибиторы альдозоредуктазы. Но метаанализ данных, полученных у больных с диабетической полинейропатией, не выявил значительных преимуществ ингибиторов по сравнению с плацебо [9]. В исследованиях, проведенных Thornalley и соавт., определяли преимущества активатора транскетолазы – бенфотиамина – при лечении осложненного сахарного диабета. Транскетолаза – тиаминзависимый фермент, являющийся лимитирующим компонентом неокислительной стадии пентозофосфатного пути, в котором образуются фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. Повышение количества этих метаболитов вследствие гипергликемии теоретически может приводить к их превращению в пентозо-5-фосфат и эритрозо-5-фосфат при условии, что транскетолаза активирована ее кофактором тиамином или жирорастворимой формой тиамин – бенфотиамин [23].

Н.Р.Наммес и соавт. [15] в экспериментах на эндотелиальных клетках аорты и в длительных экспериментах на моделях диабетической ретинопатии у животных смогли продемонстрировать, что бенфотиамин подавляет пути развития гипергликемических повреждений, опосредованные гексозамином, РКС и КПГ, а также связанную с гипергликемией активацию NFkB. Введение бенфотиамина также предупреждало развитие экспериментальной диабетической ретинопатии. С целью подтверждения этих экспериментальных данных было проведено клиническое исследование [10] с участием больных сахарным диабетом 1 типа (9 пациентов с длительностью заболевания от 0 до 15 лет) без микро- или макрососудистых осложнений. Больные получали перорально комбинацию бенфотиамина 300 мг 2 раза в день и α -липоевой кислоты 600 мг 2 раза в день в течение 4-х недель. Выбор данной комбинации обуславливал возможное благоприятное действие антиоксидантов на инактивацию простаглантинсинтазы в условиях гипергликемии [13].

В данной работе терапия бенфотиамин и α -липоевой кислотой обеспечивала нормализацию маркера образования конечных продуктов гликирования (ангиопоэтина-2) и приводила к 40% снижению уровня модифицированных под действием

Рис. 2. Уровни N-ацетилглюкозамина в моноцитах и ангиопоэтина-2 и 6-кетопроستاгландина $F_{1\alpha}$ при оценке исходного уровня и после 4-недельной терапии бенфотиамин и α -липоевой кислотой у больных сахарным диабетом 1 типа, по сравнению с группой здоровых добровольцев



Примечание. ** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем, ++ – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными.

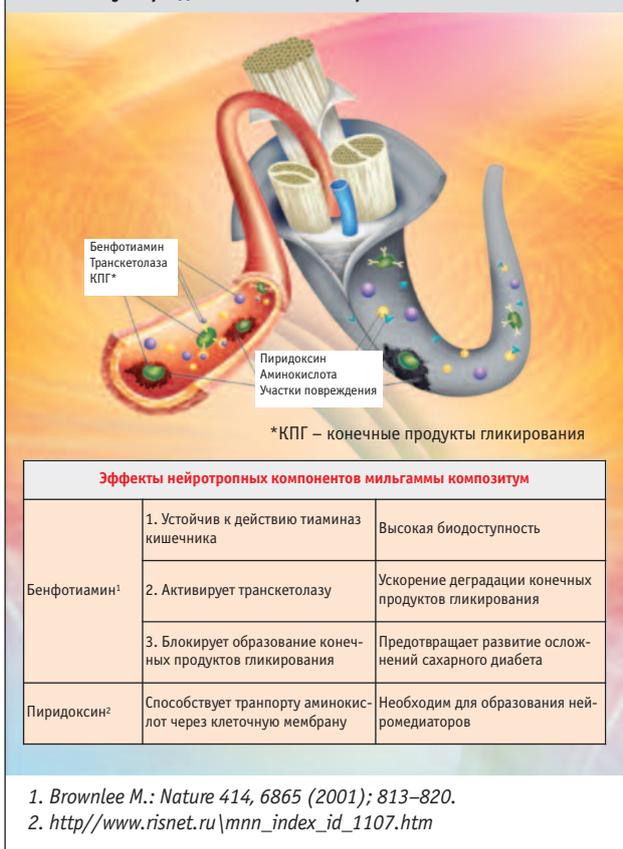
N-ацетилглюкозамина белков в моноцитах крови [13]. Активность простаглантинсинтазы, которая у больных сахарным диабетом 1 типа часто значительно снижена, практически нормализовалась после 4-недельного приема бенфотиамина и альфа-липоевой кислоты ($4,698 \pm 533$ пг/мл 6-кето-PGF $_{1\alpha}$), при этом не наблюдалось снижения уровня глюкозы крови, фруктозамина и HbA $_1$ (рис. 2).

Патофизиологические исследования позволяют поновому взглянуть на связь между высоким уровнем глюкозы и нарушением клеточного метаболизма, что способствует разработке патогенетических подходов к лечению осложнений сахарного диабета [8].

Подобной направленностью действия обладают нейротропные витамины группы В: бенфотиамин (В $_1$), пиридоксин (В $_6$). Уникальным препаратом, содержащим эту комбинацию, является нейротропный комплекс Мильгамма композитум (Верваг Фарма, Германия) (рис. 3). Биологически активным веществом бенфотиамина является тиаминдифосфат. Возможность бенфотиамина проникать внутрь клетки намного выше, чем у водорастворимых тиаминов, что определяет более высокий внутриклеточный уровень тиаминдифосфата. Высокое количество бенфотиамина в тканях способствует активности ферментных систем и нейтрализации конечных продуктов гликирования, оказывает положительное влияние на дегенеративные процессы в нервном волокне, улучшает кровоток в тканях, увеличивает количество АТФ [2, 6, 8].

Было продемонстрировано, что бенфотиамин блокирует основные механизмы, связанные с окислительным стрессом и нарушением функции сосудов: образование конечных продуктов гликирования, образование гексозамина и протеинкиназы – С-диацилглицерина. Помимо блокирования данных

Рис. 3. Механизм нейротропного действия Мильгаммы композитум при диабетической нейропатии



механизмов, бенфотиамин способствует включению глюкозы в пентозофосфатный цикл путем активации транскеталазы. Было также установлено, что бенфотиамин ускоряет процесс заживления при диабетической ишемии конечностей у мышей за счет потенцирования ангиогенеза при помощи протеинкиназы В/Akt и подавления апоптоза, а также способен противостоять церебральному окислительному стрессу. Бенфотиамин воздействует на боль как воспалительного, так и нейропатического происхождения. Этот объединенный механизм был описан М. Brownlee, за что он был удостоен медали Американской Диабетической Ассоциации [21, 22].

Витамин В₆ в своей фосфорилированной форме (пиридоксаль-5'-фосфат-ПФ) является коферментом большого числа ферментов, которые участвуют в общем неокислительном обмене аминокислот, частично – жиров. Наряду с бенфотиамином пиридоксину свойственно анальгетическое действие. Как показали исследования, воздействие оказывается непосредственно на болевые рецепторы, чувствительность которых варьирует в результате влияния различных тканевых гормонов (брадикинин) и нейропептидов [1, 4, 18].

Сенситилизация болевых рецепторов может проявляться воспалительной гипералгезией. В стволе головного мозга существуют области, которые оказывают тормозящее влияние на вторичный нейрон, притупляя болевую чувствительность. При этом пиридоксальфосфат выступает в качестве кофермента в синтезе серотонина, являющегося медиатором. Вероятно, на данном этапе реализуется анальгетическое действие фармакологических доз пиридоксина [6, 10].

Бенфотиамин и пиридоксин потенцируют нейротропное действие друг друга.

Первое плацебо-контролируемое исследование положительного влияния бенфотиамина и витамина В₆ на состояние пациентов с диабетической поли-

нейропатией было опубликовано в 1989 г; его данные были впоследствии подтверждены другими авторами [2, 15, 17].

Эффективность бенфотиамина при диабетической полинейропатии подтверждена также в нескольких плацебо-контролируемых двойных исследованиях.

20 пациентов с диабетической полинейропатией получали бенфотиамин в ежедневной дозе 320 мг (в сочетании с витамином В₆ и витамином В₁₂) или плацебо. Исследовались такие субъективные критерии, как показатель нейропатии (Katzenwadel) и объективные величины (измерение вибрационного порога с помощью калибровочного камертона). Спустя 3 нед приема препарата наблюдалось улучшение показателей полинейропатии (на основании шкалы нейропатических нарушений) ($p < 0,01$) и вибрационных ощущений ($p < 0,01$), а также уменьшение болевых ощущений ($p < 0,01$) и расстройств чувствительности ($p < 0,05$) [1, 27].

Данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [29] подтверждают улучшение функционального состояния периферических нервов через 6 нед терапии препаратом Мильгамма композитум: зафиксировано возрастание амплитуды М-ответа с $3,09 \pm 1,76$ до $4,59 \pm 1,97$ мВ ($p < 0,001$) и скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам малоберцового нерва с $42,8 \pm 5,0$ до $45,9 \pm 4,5$ м/с ($p < 0,05$). Кроме того, только в группе Мильгаммы композитум достигнуто возрастание амплитуды потенциала действия с $3,06 \pm 2,52$ до $5,31 \pm 4,31$ мкВ ($p < 0,001$) и скорости распространения возбуждения по чувствительным волокнам икроножного нерва с $35,2 \pm 16,0$ до $40,7 \pm 13,5$ м/с ($p < 0,001$).

Положительные сдвиги в функционировании вегетативной нервной системы под влиянием Мильгаммы композитум подтверждались динамикой кардиоваскулярных тестов при проведении кардиоинтервалографии, что было показано А.М. Вейном и А.Б. Даниловым [1, 5].

Установлено, что бенфотиамин с помощью процессов, происходящих при участии NO, способен компенсировать нейрональный и сосудистый дефицит. В связи с этим интересными представляются результаты совместного исследования Нью-Йоркской рабочей группы (под руководством Н. Vlassara), исследователями из Дюссельдорфа и диабетического центра в Бад-Ойнхаузене. С помощью лазерной доплеровской флоуметрии было установлено, что через час после еды, содержащей токсические конечные продукты гликирования, микрососудистая функция у больных сахарным диабетом 2 типа значительно ухудшалась, что проявлялось сужением просвета сосудистого русла. Благодаря приему бенфотиамина можно предупредить развитие сосудистой дисфункции, вызванной конечными продуктами гликозилирования, что крайне актуально в профилактике осложнений сахарного диабета [1, 2].

Поражение микрососудов, обусловленное повреждающим действием хронической гипергликемии, может приводить к слепоте, почечной недостаточности и ампутации конечностей, в то время как макрососудистые осложнения становятся причиной атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы. Как микро-, так и макрососудистые осложнения влияют на качество жизни пациентов и обуславливают значительную часть затрат в системе общественного здравоохранения [14].

Существование феномена «гипергликемической памяти» дает основания предполагать, что многие больные сахарным диабетом утрачивают способность

к восстановлению оптимального контроля уровня глюкозы крови после длительного периода его повышения. Учитывая, что оптимальный контроль уровня глюкозы достигается лишь у меньшинства пациентов, возрастает необходимость в дополнительных, обусловленных особенностями патогенеза, методах лечения диабетической полинейропатии [19, 25].

Терапевтическая эффективность бенфотиамина при диабетической нейропатии патогенетически обоснована. Применение бенфотиамина и пиридоксина открывают новые возможности использования Мильгаммы композитум в патогенетическом лечении сосудистых осложнений сахарного диабета, особенно учитывая способность бенфотиамина влиять на транскетолазу и тем самым на пентозофосфатный путь. Пероральную терапию препаратом Мильгамма композитум рекомендуется проводить по 1 драже 3 раза в день 4–6 нед 2 раза в год.

Таким образом, клинические исследования подтверждают, что Мильгамма композитум защищает нервные волокна и сосуды от конечных продуктов гликирования, улучшает функцию нервов. Это позволяет обеспечивать всестороннюю защиту пациента от тяжелых последствий сахарного диабета.

Литература

- Аметов А.С., Строков И.А. Диабетическая полинейропатия настоящее и будущее. Российские медицинские вести. 2001; 4: 1: 35–40.
- Аметов А.С., Солуянова Т.Н. Преимущества бенфотиамина в лечении диабетической полинейропатии. Эффективная фармако-терапия в эндокринологии. 2008; 1: 50–55.
- Балаболкин М.И. Применение препарата «Мильгамма» в комплексной терапии диабетической нейропатии: методические рекомендации. М.: 2002.
- Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. с соавт. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией – эффект антиоксидантной терапии. Булл. экспер. биол. и мед. 2000; 10: 437–442.
- Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная невропатия: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 115.
- Beltramo E., Berrone E., Tarallo S., Porta M. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications. Acta Diabetol. 2008; 45: 131–141.
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414: 813–820.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. An unifying mechanism. Diabetes. 2005; 54: 1615–1625.
- Chalk C., Benstead T.J., Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 4: CD 004572.
- Du X., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G., Goldberg H., Ziyadeh F., Wu J., Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing SP1 glycosylation. Proc Nat Acad Sci USA. 2000; 97: 12222–12226.
- Du X., Matsumura T., Edelstein D., Rosetti L., Zsengeller Z., Szabo C., Brownlee M. Inhibition of GADPH activity by poly-(ADP ribose-) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. J Clin Invest. 2003; 112: 1049–1057.
- Du X., Edelstein D., Obici S., Higham N., Zou M.H., Brownlee M. Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. J Clin Invest. 2006; 116: 1071–1080.
- Du X., Edelstein D., Brownlee M. Oral benfotiamine plus α -lipoic acid normalizes complication-causing pathways in type 1 diabetes. Diabetologia. 2008; 51: 1930–1932.
- EDIC: The Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. J Am Assoc. 2002; 287: 2563–2569.
- Hammes H.P., Du X., Edelstein D., Taguchi T. et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nat Med. 2003; 9: 194–299.
- Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A. The «metabolic memory», the new challenge of diabetes. Diabet Med. 2007; 24: 582–586.
- 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; 43: 71–77.
- Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N. et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabet Med. 2002; 19: 900–909.
- Nishikawa T., Edelstein D., Du X., Yamagishi S., Matsumura T., Kaneda Y., Yorek M.A., Beebe D., Oates P.J., Hammes H.P., Giardino I., Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. Nature. 2000; 404: 787–790.
- Thornalley P.J., Jahan I., Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine *in vitro*. J Biochem. 2001; 129: 543–549.
- Thornalley P.J. Glyoxalase I. Structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. Biochem Soc Trans. 2003; 31: 1343–1348.
- Thornalley P.J. The potential role of thiamine (vitamin B1) in diabetic complications. Curr Diabetes Rev. 2005; 1: 287–298.
- Thornalley P.J., Babaei-Jadidi R. Prevention of microvascular complications of diabetes by high-dose S-benzoylthiamine monophosphate (benfotiamine): mechanism of thiamine delivery into cells. Diabetologia. 2005; 48: A377.
- Turner B.M. Defining an epigenetic code. Nat Cell Biol. 2007; 9: 2–6.
- Zigler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. Treat Endocrinol. 2004; 3: 173–189.
- Zigler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004; 21: 114–121.
- Zigler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral treatment with α -lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006; 29: 2356–2370.
- Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D., Havstad J.C., Zhang F., So W.V., Kudlow J.E., Michell R.H., Olefsky J.M., Field S.J., Evans R.M. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. Nature. 2008; 451: 964–969.
- Маркина О.А. Значение лекарственной формы и пути введения витаминов группы В для обеспечения эффективного лечения диабетической полинейропатии. Клиническая фармакология и терапия. 2003; 2: 6–9.