

Особливості патогенезу та лікування діабетичної автономної нейропатії (огляд літератури)

Н.В. СКРИПНИК, д. мед. н., професор; В.А. ГРИБ, к. мед. н., доцент; О.М. ДІДУШКО, к. мед. н., доцент

/ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»/

Резюме

Особенности патогенеза и лечения диабетической автономной нейропатии (обзор литературы)

Н.В. Скрипник, В.А. Гриб, О.М. Дидушко

Проведен обзор литературных данных, касающихся современных взглядов на патогенетические механизмы развития диабетической автономной нейропатии и вопросов медикаментозной терапии. Четко определены диагностические критерии диабетической нейропатии сердца, диабетической нейропатии пищевода, диабетической гастропатии, диабетического гастропареза, диабетической энтеропатии. Обоснованы группы лекарственных препаратов, которые используются при лечении диабетической автономной нейропатии. Актуальность проблемы обусловлена не только широкой распространенностью диабетической автономной нейропатии, которая наблюдается у 16,8–54,0% больных сахарным диабетом, ее наличие признано самостоятельным независимым фактором смертности, который в 2–10 раз снижает выживаемость данной категории больных.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая автономная нейропатия, патогенез, лечение

Summary

Features of the Pathogenesis and Treatment of Diabetic Autonomic Neuropathy (Literature Review)

N.V. Skrypnyk, V.A. Gryb, O.M. Didushko

It was made a review of works devoted to the modern view on the pathogenetic mechanisms of diabetic autonomic neuropathy and drug therapy. Clearly defined diagnostic criteria of diabetic autonomic neuropathy of the heart, esophagus diabetic neuropathy, diabetic gastropathy, diabetic gastroparesis, diabetic enteropathy. Grounded groups of medicinal agents that are used in the treatment of diabetic autonomic neuropathy. The urgency of the problem is defined not only of wide spreading of diabetic autonomic neuropathy, which occurs in 16,8–54,0% of patients with diabetes, its existence is recognized independently by an independent factor for mortality. It is reduces the survival of patients with diabetes in the 2–10 times.

Key words: diabetes mellitus, diabetic autonomic neuropathy, pathogenesis, treatment

Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) належить до найпоширеніших неінфекційних хронічних захворювань нашого часу, які характеризуються дуже високим ризиком розвитку інвалідизуючих мікро- та макросудинних ускладнень [20]. Інвалідизація і висока смертність зробили ЦД одним із перших пріоритетів, закріплених Сент-Вінсентською декларацією, національних систем охорони здоров'я всіх країн світу. Щороку в світі кількість хворих на ЦД збільшується на 7 млн осіб, реєструється близько 3 млн смертельних випадків, пов'язаних із ЦД, кожні 10 секунд від цієї хвороби помирає одна людини.

Ураження автономної нервової системи (АНС) – діабетична автономна нейропатія (ДАН) – є тяжким і частим ускладненням, яке спостерігається у 16,8–54,0% хворих на ЦД [14, 48, 57]. Однак ДАН залишається маловивченим і нерідко пізно діагностованим у медичній практиці ускладненням, яке дуже важко піддається терапії. Це пов'язане з тривалим безсимптомним перебігом ДАН, недостатньо розробленими методами її ранньої діагностики та лікування. Наявність ДАН значно погіршує якість життя хворих і визначає його несприятливий прогноз. Її існування не тільки істот-

но впливає на перебіг ЦД та інших його ускладнень. Вона визнана самостійним незалежним фактором смертності, що у 2–10 разів зменшує виживаність хворих на ЦД [12, 38, 51]. Із хворих з ДАН протягом 5–10 років помирає 25–50% [27]. Перш за все, це пов'язано з діабетичною кардіоваскулярною автономною нейропатією, яка значно підвищує ризик розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), нестабільної стенокардії, лівошлункової дисфункції, аритмії, безбольової форми інфаркту міокарда та виникнення раптової смерті [7, 19, 27]. Остання за частотою зрівнялася з випадками смерті від діабетичного кетоацидозу [27].

Ураження АНС інших органів і систем організму хворих на ЦД також призводять до негативних наслідків. Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія (ДШКАН), з характерними для неї гастропарезом, ентеропатією та холецистопарезом, є однією з основних причин лабільного перебігу хвороби, а також підвищення у 2–5 разів ризику розвитку жовчокам'яної хвороби порівняно з загальною популяцією [48]. Нічні епізоди діареї також можуть бути наслідком кишкової автономної невропатії. Не слід забувати й про інші причини діареї у хворих на ЦД: непереносимість медикаментів (наприклад, максимальні дози метформіну,

Вироблено в
НІМЕЧЧИНІ!



Увага! Довгоочікувана **НОВИНКА!**

- Знижує прогресування діабетичних ускладнень.^{2, 3, 5}
- Блокує чотири метаболічні шляхи, що призводять до гіперглікемічного ушкодження.^{7, 8}
- Запобігає AGE-індукованій мікро-і макросудинній ендотеліальній дисфункції.²
- У 5 разів краща біодоступність допомагає знизити дефіцит вітаміну B₁.⁴

1 таблетка на добу



БЕНФОГАМА® (бенфотіамін 300 мг)

Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету

Представництво «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ» 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62,
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua www.woerwagpharma.kiev.ua

2. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
3. 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* 43:71-77, 2005. 4. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV, Gunder-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997. 5. Pan Xiaoli et al. Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*. 2010; 133: 1342-1351. 7. Berrone Elena, Beltramo Elena, Solimino Carmela, Ape U Alessandro, and Porta Massimo. Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem*, 281(14): 9307-9313, 2006. 8. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.

акарбози), екзокринну недостатність і просто інфекційні та токсичні гастроентерити. Ці діагнози потрібно виключити в разі встановлення діагнозу автономної нейропатії кишечника. Діабетична цистопатія, яка виникає внаслідок порушення АНС сечових шляхів, є грізним фактором підвищеного ризику розвитку інфекції сечових шляхів, нефролітазу, гострої затримки сечі та прискорення розвитку діабетичної нефропатії. Крім того, діабетичну цистопатію визнано незалежним фактором ризику нетримання сечі, що турбує майже 50% хворих похилого віку, суттєво погіршуючи якість їх життя [35]. В нирках у результаті автономної нейропатії відбувається денервація юктагломерулярних клітин, які секретують ренін, що може викликати у хворих на ЦД гіперкаліємію (гіпореніновий гіпоальдостеронізм).

Автономна нейропатія сприяє виникненню діабетичної артропатії (артропатія Шарко), що призводить до типової деформації стопи. В дрібних суглобах стопи відсутній біль, стопи теплі, а не холодні, як у разі захворювання периферичних судин (макровазкулярні ускладнення). На рентгенівських плівках і навіть під час МРТ-дослідження стопу Шарко важко відрізнити від остеомиєліту. Остеоартропатія Шарко, що розвивається на фоні ураження АНС та характеризується деструкцією кісток і суглобів нижніх кінцівок, призводить до стійкої втрати працездатності та інвалідності хворих і у 37% випадків є причиною розвитку трофічних виразок, а також нерідко – ампутацій і передчасної смерті [14, 33].

Патогенетичні механізми розвитку

На сьогодні відомо, що ураження нервової системи при ЦД є результатом взаємодії метаболічних, судинних, дизимунних і генетичних чинників [54]. За умов гіперглікемії глюкоза в нервових клітинах не може повною мірою залучатися до процесу гліколізу внаслідок часткового інгібування супероксидом одного із ферментів гліколізу гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, тим самим «розвертаючи» перетворення всіх інших метаболітів (глюкози, фруктозо-6-фосфату, гліцеральдегід-3-фосфату) у напрямку альтернативних патологічних шляхів їх перетворення [1]. По-перше, це активація поліолового шляху з накопиченням сорбітолу в клітинах та порушенням обміну міоїнозиту. По-друге, іншим альтернативним шляхом утилізації глюкози при гіперглікемії є гексозаміновий шлях, який призводить до виснаження запасів клітинного глутатіону. В умовах гіперглікемії в середині клітин-мішеней значно зростає синтез діацилгліцеролу, який є активатором класичних ізформ ферменту протеїнкінази С ($-\beta$, $-\delta$, $-\alpha$) і редокс-сенситивного фактора транскрипції NF- κ B, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, спричиняючи розвиток судинної дисфункції [29, 55]. При цьому знижується активність ендотеліальної NO-синтази, внаслідок чого зменшується синтез монооксиду нітрогену (NO), посилюється синтез вазоконстрикторної субстанції – ендотеліну-1. Окрім того, гіперглікемія призводить до активації перетворення гліцеральдегід-3-фосфату в трифосфатоксоальдегід, посилення процесів неферментативного і ферментативного глікування мембранних і цитоплазматичних білків з накопиченням кінцевих продуктів неферментативного глікування [25]. Неферментативне глікування означає реакцію конденсації між глюкозою і аміногрупою білка. Мішенями глікування невральних протеїнів є компонен-

ти периферичної нервової тканини: периневральна базальна мембрана, ендоневральні мікросудини, аксональний цитоскелет, мієлінові протеїни. Ендоневральна гіпоксія, зумовлена патологією мікроциркуляції, підвищує активність вільних радикалів, що призводить до тромбогенної трансформації ендотелію судинної стінки за допомогою активації чинника транскрипції NF- κ B і змінює структуру стінок капілярів, посилюючи ендоневральну гіпоксію. І навпаки, причиною змін функції ендотеліальних клітин і експресії генів може вважатися оксидативний стрес [50]. В умовах гіперглікемії внаслідок переважання циклу Кребса надлишком глюкози в електрон-транспортному ланцюгу утворюється велика кількість донаторів вільних електронів — НАД \cdot H та ФАД \cdot H, які передають ці електрони на молекули кисню з утворенням радикалів супероксиду, реактивних сполук кисню. Причиною блокади природного обміну глюкози є активація спеціальних полімераз, полі-АДФ-рибозил-полімераз шляхом пригнічення активності гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази, який є ключовим ферментом гліколітичного каскаду, що виникає у відповідь на руйнування мітохондріальної ДНК супероксидом [45], а в результаті внаслідок гіперпродукції НАДФН-залежної оксидази виникає експресія понад 200 генів, більшість з яких регулюють процеси клітинного ділення, росту і диференціювання. Внаслідок цього процесу, що призводить до зниження НАД $^{+}$, відбувається уповільнення гліколізу, зменшення утворення АТФ і пригнічення транспорту електронів; це зумовлює розвиток гострої ендотеліальної дисфункції в уражених судинах. Саме тому оксидативний стрес, причиною розвитку якого при ЦД є утворення надлишку вільних радикалів з інтенсифікацією перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), окисної модифікації білків та ДНК на фоні слабкості власної антиоксидантної системи (АОС), вважається фундаментальним механізмом в патогенезі всіх ускладнень ЦД, включаючи невропатію [54]. Оскільки частина антиоксидантів синтезується та активується печінкою, зокрема ферменти глутатіонової системи, супероксиддисмутаза, каталаза, трансферин, церулоплазмін (ЦП) [22, 23, 39], їх активність певною мірою залежить від функціонального стану гепатоцитів. Головними захисними системами в сироватці крові є антиоксидантні білки, що зв'язують іони металів змінної валентності у форми, які не можуть стимулювати вільнорадикальні реакції. Відомо, що ЦП, основний представник ферментативної ланки АОС плазми, що знешкоджує до 50% вільних радикалів сироватки крові, володіє ферроксидазною активністю, інгібує Fe $^{2+}$ -залежне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ), а також Cu $^{2+}$ -стимульоване утворення радикалів. ЦП – мідьмісна оксидаза, компонент α_2 -глобулінової фракції плазми крові. Призводячи до окиснення іонів металів змінної валентності, ЦП перешкоджає утворенню нових радикалів і зменшує вираженість оксидативного стресу. Крім того, він здатен до прямої нейтралізації супероксид-аніону; впливає на активність ферментів, що беруть участь у регуляції судинного тону, таких як мієлопероксидаза і ендотеліальна NO-синтаза; ЦП необхідний для транспорту заліза з тканин і вбудови його в трансферрин; ЦП виступає оксидазою аскорбінової кислоти, адреналіну, виявляє дезінтоксикаційні властивості, транспортує іони міді з печінки до органів і тканин, де вона функціонує у вигляді цитохром-С-редуктази і супероксиддисмутази (СОД) [24]. Порушення обміну жирних кислот вважається ще одним чинником ураження нерво-

вої тканини при ЦД [44]. В першу чергу, це порушення обміну дигомо-γ-ліноленовою та арахідоновою кислот, що призводить до порушень в циклооксигеназному циклі, зниженню продукції вазоактивних субстанцій і в результаті – до ослаблення ендоневрального кровотоку [26]. Однією з патогенетичних ланок виникнення діабетичної нейропатії є зміни секреції нейротрофічних факторів, зокрема інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1), який чинить протективний ефект на клітини судин і запобігає апоптозу гладком'язових клітин судин [36, 37]. Печінка – основне джерело ІФР-1, і його концентрація може відображати функціональний стан гепатоцитів. М.І. Балаболкін зазначає, що більше ніж 40-річний досвід вивчення ЦД і його ускладнень переконує в тому, що мова йде не про кожну окрему із перерахованих ланок патогенезу, а про їх послідовне або навіть одночасне підключення [4]. Перелічені джерела деструктивних процесів, пов'язані з порушенням структури і функції мембран, зумовлюють метаболічні зміни, які формують синдром ендогенної інтоксикації, маркерами якої є середні молекули або середньомолекулярні пептиди. Відомо, що неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка виникає на фоні ЦД 2-го типу у 64–88% хворих [23], негативно впливає на досягнення стійкої компенсації ЦД, погіршує його перебіг, впливаючи на розвиток і прогресування пізніх ускладнень діабету. Між чинниками, що спричиняють формування НАЖХП, та впливом їх на перебіг ЦД існують відносини взаємного обтяження – утворюється патологічне хибне коло. Недооцінка ролі печінки в лікуванні ЦД 2-го типу погіршує лікувальний ефект цього захворювання [2]. Включення до лікування ЦД гепатотропної терапії дозволить розірвати ланцюг цих патологічних змін.

Кардіоваскулярна автономна нейропатія

Ураження міокарда у хворих на ЦД може бути спричинене діабетичною мікроангіопатією, міокардіодистрофією, діабетичною автономною нейропатією серця (ДАНС), а також коронарним атеросклерозом [7, 9, 43]. У зв'язку з приєднанням ДАНС крім ураження судин змінюється також неврогенна регуляція міокарда. Серцево-судинна система як ніяка інша забезпечена симпатичною і парасимпатичною іннервацією, а їх порушення навіть на початкових стадіях відображається, в першу чергу, безпосередньо на діяльності міокарда. ДАНС характеризується постійною тахікардією, ортостатичною гіпотонією, фіксованим серцевим ритмом; неефективні скорочення міокарда призводять до виснаження енергоресурсів. Розвиток автономної дисфункції починається з симпатичної, а далі приєднується ураження парасимпатичної нервової системи, причому зворотного розвитку не описано [6, 7, 19, 57]. Часто виявляються порушення певних функцій нервової системи за відсутності скарг і клінічних проявів захворювання. У зв'язку з цим ДАНС доцільно розподіляти на субклінічну і клінічну стадії. Ураження парасимпатичної іннервації супроводжується розвитком тахікардії (у межах 90–100 уд./хв, у деяких випадках – до 130 уд./хв), яка не реагує на фізіологічні зміни та фармакологічний вплив. Спостерігається відсутність дихальної варіації серцевих інтервалів, що зумовлене ураженням *n. vagus*, приєднується ураження симпатичних (адренергічних) нервів серця: ритм роботи міокарда дещо сповільнюється, посилюється

недостатність реактивності на фізіологічні та фармакологічні подразники [8]. Патологічні порушення та надмірне обтяження міокарда акумулюються і сприяють приєднанню діабетичної кардіоміопатії. Наступним етапом ДАНС є розвиток інфаркту міокарда (переважно безбольової форми). Частота серцевих скорочень (ЧСС) часто має негативну динаміку при прогресуванні ДАНС і не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм [57]. Чутливим і раннім індикатором ДАНС, що зустрічається при субклінічній та клінічній стадіях, є зменшення варіабельності ЧСС. Однією з основних клінічних ознак ДАНС у хворих на ЦД є постуральна гіпотонія, яка спостерігається у випадках зниження АТ на 30 і більше мм рт.ст. у момент вставання порівняно з АТ у горизонтальному положенні. Патологічні особливості адренергічної регуляції у хворих на ЦД з ортостатичною гіпотонією є досить складними. Зміна концентрації норадреналіну в крові як відповідь на перехід у вертикальне положення може варіювати: більшість пацієнтів мають неадекватну відповідь (гіпоадренергічна постуральна гіпотонія), однак у деяких хворих спостерігається фізіологічна або посилена відповідь (гіперадренергічна постуральна гіпотонія), що зумовлена симпатичною автономною нейропатією. Зміна вегетативного тону впливає на властивості функції проведення і рефрактерний період, а ураження парасимпатичної нервової системи спричиняє виникнення вузлової атріовентрикулярної «ре-ентрі» тахікардії. Симпатична активність дестабілізує серцевий ритм, тоді як підвищення активності *n. vagus* виявляє захисний вплив. Зокрема, стимуляція *n. vagus* зменшує частоту викликаного реперфузії фібріляції шлуночків, а зменшення тону *n. vagus* знижує чутливість барорецепторів, що безпосередньо пов'язано з більш частим виникненням аритмій після інфаркту міокарда. У хворих на ЦД з ДАНС виявлено нестабільне ураження адренергічної іннервації міокарда, причому денервація охоплює переважно нижні і задні відділи лівого шлуночка [7, 19, 57]. Нестабільність адренергічної іннервації міокарда вважається основним фактором фатальної шлуночкової аритмії.

Для оцінки наявності ДАНС проводять: комп'ютерну оцінку 5 стандартних тестів, спектральний аналіз ЧСС, радіонуклідне сканування адренергічних нейронів міокарда, визначення варіабельності серцевого ритму. Тести контролю ЧСС – в основному для оцінки функції парасимпатичної нервової системи (проба Вальсальви), тести контролю артеріального тиску (АТ) – для оцінки діяльності симпатичної нервової системи, а також визначення статичного навантаження, судометричні тести, інші (кашльовий, холодний тощо). Діагноз можна поставити, якщо спостерігається падіння систолічного артеріального тиску (САТ) більше ніж на 20 мм рт.ст. через 2 хвилини стояння і паралельно – зниження варіації частоти пульсу (в нормі у здорових осіб при падінні АТ компенсаторно зростає ЧСС з метою збільшення серцевого викиду і підтримання стабільного АТ). Електрокардіограма (ЕКГ, 60 секунд запису в одному відведенні) добре демонструє варіацію ЧСС. ДАНС діагностується за наявності двох та більше патологічних ознак (специфічність 98%) [7, 57]. На сьогодні існує чимало доказів, що вказують на циркадну залежність розвитку гострих серцево-судинних розладів зі збільшенням частоти їх виникнення у ранковий час у хворих на ЦД 2-го типу. Іноді постуральна гіпотонія виникає після вживання їжі і може бути пов'язана

зі швидким випорожненням шлунка. Ця реакція може бути уповільнена вживанням їжі з низьким глікемічним індексом. Деякі сечогінні засоби, трициклічні антидепресанти можуть посилювати постуральну гіпотонію.

Ураження травного тракту

У хворих на ЦД досить часто (до 70%) спостерігаються різні клінічні прояви, пов'язані з ураженнями травного тракту. Так, пацієнти часто скаржаться на нудоту, інколи блювання, здуття живота, біль у животі, діарею, закреп, дисфагію, нетримання калу тощо. Частота ураження відділів травного тракту різна. Так, якщо патологія стравоходу спостерігається порівняно рідко, то функціональні зміни шлунка діагностуються у 30–50% хворих, а кишечника – у понад 60% хворих. Патогенез порушень травного тракту у хворих на ЦД є складним і до кінця не з'ясованим. У літературі відсутня єдина точка зору з цього питання. Більшість авторів провідне місце у патогенезі гастроінтестинальних порушень при ЦД відводять ураженню вісцеральної іннервації.

Ураження стравоходу у хворих на ЦД – це **діабетична нейропатія стравоходу**, що рідко діагностується, проявляється іноді симптомами печії та дисфагії і може спричинити виникнення болю за грудниною. При рентгенологічному дослідженні зниження тону стравоходу (помірно виражене) спостерігають у 8–10% обстежених хворих. Значно частіше стравохідну нейропатію діагностують за допомогою додаткових методів – манометрії та кінерадіографії. Зміни, які виявляють при цьому, характеризуються розширенням стравоходу, зменшенням сили та швидкості перистальтики, затримкою евакуації та зниженням тону гастроєзофагеального сфінктера. Це може призвести до розвитку езофагіту, бронхіту тощо.

Ураження шлунка при ЦД діагностується досить часто. Майже у 50% пацієнтів у початковий період захворювання та у більшості осіб з тривалим перебігом захворювання визначають явища хронічного гастриту та гастродуоденіту. На початкових стадіях захворювання у пацієнтів з ЦД превалюють явища поверхневого гастриту з незначною плазмоклітинною, гістiocитарною і лімфоїдною інфільтрацією субепітеліальної тканини. Зі збільшенням тривалості перебігу ЦД посилюються явища інфільтрації та атрофії слизової оболонки. Зазначені вище морфологічні зміни проявляються зниженням секреторної та кислотоутворювальної функції шлунка у вигляді зниження дебіту соляної кислоти та активності пепсину шлункового соку. Ці зміни корелюють з тривалістю, тяжкістю ЦД та наявністю мікроангіопатій. Слід зазначити, що у початковий період ЦД часто спостерігають шлункову гіперсекрецію з підвищеною кислотністю та пептичною активністю шлункового соку. Клінічна симптоматика при ураженні шлунка відсутня або незначна. Іноді хворі скаржаться на відчуття важкості, переповнення шлунка, які зберігаються протягом кількох годин після їжі, а також на відрижку, відсутність апетиту, нудоту, рідко – блювання, що полегшує стан хворого. Це зумовлено затримкою пасажу їжі зі шлунка внаслідок розвитку вісцеральної нейропатії. Наведений вище комплекс носить назву «**діабетична гастропатія**» і спостерігається приблизно у половини хворих на ЦД. При цьому гастропатія спостерігається при ЦД 1-го типу у 50% випадків, а при ЦД

2-го типу – у 30% випадків. Діабетичну гастропатію діагностують за допомогою рентгеноскопії шлунка до та через 60 і 120 хвилин після його заповнення рентгенконтрастною речовиною. Гостра клінічна форма гастропатії відноситься до невідкладних станів і носить назву «гастропарез».

Діабетичний гастропарез (*gastroparesis diabetorum*) виникає у зв'язку з порушенням моторної функції шлунка внаслідок розвитку діабетичної нейропатії при тривалому перебігу ЦД. Це порушення було описано Р. Kassander у 1958 році, у більшості хворих має безсимптомний перебіг. Зниження тону шлунка відбувається поступово, однак можливий раптовий прояв атонії шлунка при діабетичному кетоацидозі, після стресових ситуацій, травми. Клінічно гостра атонія характеризується болем в епігастральній ділянці, здуттям живота, тривалим блюванням, перитонеальними явищами. Різка атонія шлунка може бути проявом прогресуючого пілоростенозу і вимагати хірургічного втручання, а в деяких випадках – сприяти розвитку емфіземи шлунка. У хворих з діабетичним гастропарезом у шлунку натще виявляють рідину, слиз, залишки їжі; шлунок розтягнутий, видовжений та опущений, перистальтичні скорочення відсутні або слабко виражені, евакуаторна функція різко порушена. Гастропарез діагностують за допомогою специфічних інструментальних методик (електроманометричного вимірювання та ін.) та рентгеноскопії, при яких виявляється гіпомоторика шлунка, послаблення перистальтики, тону кардіального та пілоричного сфінктерів та зниження швидкості евакуації шлункового вмісту. Нерегулярне та сповільнене надходження їжі до кишечника при гастропатії може стати причиною гіпоглікемічних станів, обмінних та інших порушень. Іноді це може призвести до утворення безоара – об'ємного жмута зі щільно збитих неперетравлених рослинних та інших волокон, що постійно збільшується. Він вільно розташований у порожнині шлунка і не виводиться природним шляхом.

Специфічного лікування діабетичного гастропарезу немає. Застосовуються загальні заходи щодо контролю ЦД, рівня АТ, холестерину та симптоматичне лікування. Призначаються прокінетики, такі як цизаприд (Prepulsid) – антагоніст серотоніну, домперидон (Motilium), метаклопрамід (Maxolon, Metamax) – антагоністи допаміну та еритроміцин. Цизаприд останнім часом втратив популярність – не внаслідок недостатньої ефективності, а в результаті подовження в разі його застосування інтервалу QT на ЕКГ і виникнення небезпечних аритмій. Еритроміцин – стимулятор мотилін-рецепторів, більш ефективний під час внутрішньовенного введення (короткий період), ніж у таблетках. На більш тривалий час можна призначити перорально невисокі дози – 250 мг 2 рази на добу. Протипоказано призначення еритроміцину сумісно з цизапридом, оскільки він сповільнює метаболізм цизаприду. Тривале застосування всіх вищезазначених препаратів асоціюється зі зниженням їх ефективності і можливою взаємодією з іншими медикаментами.

Діабетична ентеропатія характеризується порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника. Її розвиток зумовлений наявністю мікроангіопатії, вісцеральної нейропатії, ферментно-секреторної дисфункції органів травлення, порушенням активності інтестинальних гормонів. Взагалі клінічні прояви уражень кишечника незначні. Диспепсичні прояви спостерігають тільки

у 8–10% випадків, а після цілеспрямованого опитування кількість скарг збільшується до 50% і більше. Виражені форми діабетичної ентеропатії мають несприятливий для хворих перебіг та характеризуються, насамперед, нестійким стулом, урчанням у животі, метеоризмом. Однак найбільш типовими ознаками вважають діарею та стеаторею. Типовим є підвищення їх частоти у нічний час, що спричиняє поганий сон, втомлюваність, зниження працездатності. Однією з важливих складових наведених вище уражень є так званий синдром недостатності всмоктування, що зумовлено порушенням всмоктування слизовою оболонкою тонкої кишки однієї або ряду поживних речовин у зв'язку з розладами транспортних механізмів та приєднання дисбактеріозу.

Основним методом лікування пацієнтів з різноманітними проявами екзокринної недостатності підшлункової залози, дисбактеріозу, особливо при неможливості усунення причин їх розвитку, є замісна терапія ферментними препаратами – життєво важливими лікарськими засобами, які найбільш швидко відновлюють ферментативну активність дуоденального вмісту, призначення пребіотиків, пробіотиків (еубіотиків).

Еректильна дисфункція

Еректильні порушення є частиною автономної нейропатії і найбільш частим її проявом у чоловіків із ЦД. Частота зростає з віком, майже 60% чоловіків із діабетом у віці старше 60 років страждають на порушення еректильної функції. Крім автономної нейропатії, при ЦД спостерігається ендотеліальна дисфункція в ділянці кавернозних синусів. На додачу – дія медикаментів (блокатори β -адренорецепторів, тіазидні діуретики, антидепресанти, транквілізатори), вживання алкоголю, тютюнокуріння і захворювання периферичних судин також негативно впливають на еректильну функцію. Інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, такі як силденафіл (Viagra), варденафіл (Levitra) і тадалафіл (Cialis) різняться як за ефективністю, так і за побічними ефектами. Приблизно у 50% хворих на ЦД є відповідь на лікування, водночас ефективність цих засобів у хворих без діабету сягає 70%. Побічні ефекти: головний біль, припливи, порушення кольоросприйняття. Абсолютним протипоказанням є поєднання цих препаратів з будь-якими формами нітратів (нітрогліцерин, ізосорбід та ін.). Перед використанням таких препаратів, як силденафіл, варденафіл та тадалафіл, лікування нітратами потрібно припинити не менше ніж за тиждень.

Діагностика

Згідно з протоколами надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією [18] рекомендується перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДАН:

- ортостатична проба (зниження АТ >30 мм рт.ст. при зміні положення з горизонтального на вертикальне);
- проба Вальсальви;
- тест глибокого дихання;
- тест коефіцієнта 30:15;
- ультразвукове дослідження (УЗД) сечового міхура або радіоізотопна цистографія з визначенням об'єму залишкової сечі, урофлоуметрія;

- рентгеноскопія шлунка до та через 60 і 120 хвилин після його заповнення рентгенконтрастною речовиною;
- ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хвилин після жовчогінного сніданку.

Сучасні методи лікування

Аналізуючи сучасні підходи до лікування ДАН у хворих на ЦД, слід виділити основні моменти. Терапія ДАН базується на таких принципах:

- 1) каузальне лікування, тобто досягнення рівня глікемії, максимально наближеного до нормоглікемії;
- 2) патогенетичне лікування, засноване на сучасних уявленнях про механізми формування ДАН;
- 3) симптоматична терапія;
- 4) профілактика пізніх ускладнень і виключення, по можливості, чинників ризику їх розвитку [13].

Метою лікування ДАН вважається покращення якості життя, нормалізація даних клініко-лабораторних досліджень і сповільнення прогресування нейропатії [27, 46, 54]. Практично всі національні діабетичні асоціації, Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) і Всесвітня федерація діабету рекомендують підтримувати жорстку компенсацію вуглеводного обміну, при якій цільовий рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) в крові становив $\leq 6,5\%$ (вважаючи за норму $6,0\%$) (клас I, рівень доказовості B) [17]. Такі «жорсткі» рекомендації щодо контролю вуглеводного обміну є наслідком проведеного проспективного дослідження UKPDS, результати якого чітко свідчать про те, що при зниженні рівня HbA_{1c} на 1% летальність при ЦД 2-го типу знижується на 21%, ризик розвитку мікросудинних ускладнень – на 37%, інфаркту міокарда – на 14% [42]. В літературі висловлювалася думка, що не існує «золотого стандарту» в лікуванні діабетичної нейропатії [39]. З урахуванням сучасних уявлень про механізми ураження нервової тканини при ДАН розроблено багато патогенетично обґрунтованих методик лікування діабетичної нейропатії: призначення інгібіторів альдозредуктази – для блокування одного з альтернативних шляхів утилізації глюкози з накопиченням сорбітолу в клітині [49]; аміногуанідинів – для зниження глікування білків [52]; інгібітору протеїнкінази C рубоксисаурину [15]; гамма-ліноленової кислоти – для нормалізації метаболізму есенціальних жирних кислот [26]; вазодилаторів (інгібіторів АПФ або аналогів простагліну) – для поліпшення інтраневрального кровотоку; використання факторів росту нерва – для регенерації нервового волокна і відновлення аксонального транспорту [36, 47]; нейротрофічних засобів – церебролізину [3], актовегіну [12, 57]; антиоксидантів для зменшення проявів оксидативного стресу; призначення жиророзчинної форми вітаміну V_1 для поліпшення трофіки нервів [29–32]. У впровадженні патогенетичної терапії ДАН зроблено лише перші кроки. На необхідності її розробки наголошується у заяві Американської діабетичної асоціації при розгляді актуальних питань діабетології [33].

Дослідження оцінки ефективності найбільш дієвого антиоксиданту – альфа-ліпової кислоти (АЛК) – показали потенційні можливості препаратів даної групи (клас ІІА, рівень доказовості B) [17]. З 1993 року до теперішнього часу з дотриманням вимог доказової

медицини (рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження) проведено вивчення ефективності застосування АЛК у кількох дослідженнях: DCCT (1995), ALADIN (1995), UKPDS (1998), ALADIN II (1999), ALADIN III (1999), SYDNEY (2003), ISLAND (2005), SYDNEY 2 (2006), NATHAN I (2007). Стандартний метод і терміни введення АЛК у 4 дослідженнях (ALADIN, ALADIN-III, SYDNEY, NATHAN-I) дозволили провести мета-аналіз отриманих в них результатів, порівнявши дані 716 хворих з діабетичною невропатією, що отримували АЛК, і 542 хворих, які лікувалися плацебо [56]. Результати мета-аналізу свідчать, що внутрішньовенне введення АЛК протягом 3 тижнів (14 інфузій) безпечно і зумовлює значну «позитивну невропатичну симптоматику» та зменшення неврологічного дефіциту. До основних біологічних властивостей АЛК відносять: покращення трансмембранного транспорту глюкози з активацією процесів окиснення глюкози, зниження інтенсивності процесів глікозилювання білків, антиоксидантний ефект (відновлює запаси глутатіону, аскорбінової кислоти, токоферолу, знижує концентрацію жирних кислот, вміст вільного холестерину і його ефірів у плазмі крові, підвищує стійкість клітин до гіпоксії, розблоковує ключовий фермент гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, заблокований при гіперглікемії, тому активується альтернативний шлях утилізації глюкози – гексозаміновий, і посилює обмін глюкози гліколітичним шляхом, попереджує інгібування активності NO. При цьому підвищується проникнення глюкози в нервові волокна, стимулюються фактори росту нервів, сприяючи їх регенерації, ініціюючи колатеральний спраунг, покращується метаболізм нерва шляхом нормалізації активності Na/K-АТФази [21, 56]. Крім того, АЛК позитивно впливає на функціональний стан печінки [22]. На даний час випускаються декілька препаратів, що містять різні солі токтової кислоти: етилендіамінову, трометамолову і меглюмінову. Вважається, що меглюмінова і трометамолова солі не викликають тих побічних явищ, які мають солі етилендіамінової кислоти. Поєднання меглюміну і поліетиленгліколю, що забезпечує стабілізацію і пролонгацію дії середника, є ідеальним складом для препаратів АЛК [11]. Внаслідок наявності багатой доказової бази ефективності АЛК вона включена до протоколів лікування ДАН [17].

Тіогама® («Вьорваг Фарма», Німеччина).

Діюча речовина: альфа-ліпоева кислота.

Випускається в ампулах, флаконах і таблетках.

Тіогама® Турбо – 50 мл розчину містять 1,2% меглюмінову сіль АЛК 1167,7 мг (що відповідає 600 мг АЛК). Не потребує розведення, запобігає надмірному водному навантаженню у пацієнтів із супутньою серцевою недостатністю.

Тіогама® ампули – 20 мл розчину містять 3% меглюмінову сіль АЛК 1167,7 мг (що відповідає 600 мг АЛК).

Тіогама® таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг №30 і №60.

АЛК є речовиною, яка синтезується в організмі і виконує роль ко-ензиму в окислювальному декарбоксілюванні α -кетокислот; відіграє важливу роль у процесі утворення енергії в клітині; сприяє зменшенню рівня глюкози крові та збільшенню кількості глікогену в печінці. Нестача або порушення обміну АЛК внаслідок інтоксикацій або надмірного накопичення деяких продуктів розпаду

(наприклад кетонів тіл) призводить до порушення аеробного гліколізу. АЛК може існувати у двох фізіологічно активних формах (окиснена та відновлена), яким притаманна детоксична та антиоксидантна дія. АЛК впливає на обмін холестерину, бере участь у регулюванні ліпідного та вуглеводного обміну, поліпшує функцію печінки (внаслідок гепатопротекторної, антиоксидантної, дезінтоксикаційної дії). АЛК подібна за фармакологічними властивостями до вітамінів групи В. При проведенні терапії препаратом Тіогама® Турбо хворим з ЦД необхідно проведення частого контролю глікемії. В окремих випадках треба зменшити дози цукрознижуючих засобів, щоб запобігти розвитку гіпоглікемії. Пацієнтам, які застосовують препарат Тіогама® Турбо, слід утриматися від вживання алкоголю, тому що під дією останнього знижується терапевтична активність АЛК. Протипоказання до її призначення: значні порушення функції нирок і печінки; серцева та дихальна недостатність, гостра фаза інфаркту міокарда, гостре порушення мозкового кровообігу, дегідратація, хронічний алкоголізм та інші стани, які можуть сприяти розвитку лактоацидозу; період вагітності та лактації; гіперчутливість до препарату.

Крім того, для терапії ДАН рекомендують бенфотіамін [17]. ЦД можна вважати тіамін-дефіцитним станом, якщо не абсолютним, то принаймні таким, за якого відбувається посилений метаболізм глюкози в інсуліннезалежних тканинах, наприклад у стінках судин [5, 28, 41]. Застосування бенфотіаміну (клас IIА, рівень доказовості В) [17], властивості якого відомі у світі з 1952 року, – метод лікування, який ґрунтується на патогенетичній концепції [16, 58]. Адаже бенфотіамін, жиророзчинна сполука тіаміну, є ко-ензимом, активатором транскетолази, ферменту, який здатний спрямувати перетворення глюкози (фруктозо-6-фосфату і гліцеральдегід-3-фосфату) з гліколітичного шляху за пентозофосфатним шляхом, тим самим виключаючи накопичення токсичних продуктів метаболізму в цитозолі. Бенфотіамін також активує ферменти піруватдегідрогеназу і α -кетоглутаратдегідрогеназу, які відіграють основну роль у внутрішньоклітинному метаболізмі глюкози. Як відомо, ко-ферментом транскетолази є тіаміндифосфат [10]. Активність транскетолази на фоні терапії бенфотіаміном підвищується на 250%, в той час як водорозчинним тіаміном – на 25% [35]. У дослідженні Н.Р. Наттес та співавторів (2003) доведена здатність бенфотіаміну одночасно блокувати три патологічні шляхи ураження нервових клітин при ЦД: шлях гіперпродукції кінцевих продуктів неферментативного глікозилювання, активації протеїнкінази С і гексозаміновий шлях утилізації глюкози [30, 53]. Цей препарат впливає на першопричину ускладнень ЦД – надлишок глюкози всередині клітини [15, 28, 29, 32]. В дослідженні BEDIP-

Новим препаратом на ринку України є **Бенфогамма®** («Вьорваг Фарма», Німеччина), що випускається в таблетках і містить 300 мг бенфотіаміну в 1 таблетці. **Бенфогамма®** застосовується як препарат патогенетичної терапії ускладнень ЦД.

Мільгама® («Вьорваг Фарма», Німеччина), розчин для ін'єкцій по 2 мл в ампулах №5; склад: 2 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг, ціанкобаламіну 1000 мкг, лідокаїну гідрохлориду 20 мг. Таблетки, вкриті оболонкою, №30, №60; одна таблетка містить: бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг.

Study доведена ефективність бенфотіаміну за суб'єктивними показниками (зменшення болю), при цьому не було відмічено змін вібраційної чутливості між групами хворих, які отримували лікарський засіб і плацебо протягом 3 тижнів [40].

Нейротропні вітаміни групи В чинять сприятливу дію на запальні та дегенеративні захворювання нервів і рухового апарату. Вони застосовуються для усунення дефіцитних станів, а у великих дозах – мають анагетичні властивості, сприяють покращенню кровообігу та нормалізують роботу нервової системи і процес кровотворення. Вітамін В₁ є дуже важливою активною речовиною. В організмі вітамін В₁ фосфорилується з утворенням біологічно активних тіаміндіфосфату (кокарбоксілаза) та тіамінтрифосфату. Тіаміндіфосфат як ко-ензим бере участь у важливих ланках вуглеводного обміну, які мають вирішальне значення для трофіки нервової тканини, впливають на проведення нервового імпульсу в синапсах. При недостатності вітаміну В₁ у тканинах відбувається накопичення метаболітів, насамперед молочної та пірвіноградної кислот, що призводить до різних патологічних станів і розладів діяльності нервової системи. Вітамін В₆ у своїй фосфорильованій формі (піридоксаль-5'-фосфат, P₅ALP) є ко-ензимом ряду ферментів, які взаємодіють у загальному не окисному метаболізмі амінокислот. Шляхом декарбоксилювання піридоксальфосфат (вітамін В₆) бере участь в утворенні фізіологічно активних амінів (наприклад, адреналіну, гістаміну, серотоніну, допаміну, тираміну), шляхом трансамінування – у анаболічних і катаболічних процесах обміну, а також різних процесах розщеплення і синтезу амінокислот. Вітамін В₆ діє на чотирьох різних ділянках метаболізму триптофану. В межах синтезу гемоглобіну вітамін В₆ каталізує утворення α-аміно-β-кетoadінінової кислоти. Вітамін В₁₂ необхідний для процесів клітинного метаболізму. Він впливає на функцію кровотворення (зовнішній протіанемічний фактор), бере участь в утворенні холіну, метіоніну, креатиніну, нуклеїнових кислот, чинить знеблювальну дію.

За протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною невропатією [18] рекомендуються нижченаведені заходи.

1. Підтримання жорсткої компенсації цукрового діабету (HbA_{1c} <7,0%) (клас I, рівень доказовості A).
2. Сірковмісні препарати: альфа-ліпоева (тіоктова) кислота, унітіол, тіосульфат натрію (клас IIA, рівень доказовості B).
3. Комплекс вітамінів групи B, бенфотіаміну (клас IIA, рівень доказовості B).
4. Симптоматична терапія больового синдрому і судом (габapентин, нестероїдні протизапальні препарати, анагететики, трициклічні антидепресанти, протисудомні засоби та ін.) (клас IIA, рівень доказовості B).
5. Судинорозширювальні засоби (клас IIB, рівень доказовості C).
6. Фізіотерапевтичне лікування.
7. Лікувальна фізкультура.

При вегетативних розладах проводиться вищезгадане в пунктах 1–4 лікування, а також можуть бути застосовані лікувальні заходи і симптоматичні препарати, дія яких спрямована на покращення ушкодженої функції органа чи системи.

При діабетичній кардіоваскулярній автономній невропатії, при ортостатичній гіпотонії для підтримання постійного об'єму крові у вертикальному положенні необхідне: високе положення голови

і верхньої частини тулуба під час сну, часті прийоми їжі – 5–6 разів на добу, вживання кухонної солі до 3–4 г на добу, рідини – до 2,5–3 л на добу, туге бинтування ніг, тазового пояса, живота, еластичні панчохи, рухова активність з ізотонічними навантаженнями, уникнення тривалого перебування у ліжку. Лікування постуральної гіпотонії зводиться до навчання пацієнта не робити різких змін положення (наприклад, зі стану лежачи не слід відразу вставати, необхідно спочатку сісти, після паузи – встати та після паузи – йти); можна підняти підголів'я ліжка, збільшити вживання солі, в тяжких випадках – призначити Fludrokortizon (кортінеф) 0,5–1 мг на добу і «компресійні панчохи» (такі панчохи прорезинені, що призначають і в разі варикозного розширення вен; вони збільшують венозний приток до серця). Профілактичного лікування серцевої автономної невропатії немає. Потрібно бути обережним при призначенні препаратів, що контролюють серцевий ритм, уникати комбінації медикаментів; наприклад, блокатори β-адренорецепторів не призначати разом із негідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (верапаміл, ділтіазем). При підвищенні активності симпатичної нервової системи: мінералокортикоїди, α-адреноміметики; зменшення вазодилатації: НПЗП, блокатори β-адренорецепторів. При діабетичній шлунково-кишкової автономній невропатії: вживання їжі, що легко засвоюється (обмеження жирів, клітковини), прийом проносних (при запорах), холіноміметики, антихолінестеразні препарати, пробіотики. При діабетичній цистопатії (невропатія сечового міхура): підвищення скорочення детрузора – холінергічні препарати, поліпшення роботи сфінктера – адреноміметики, електростимуляція м'язів тазового пояса.

Для корекції лікування при виражених проявах автономної невропатії показана госпіталізація в ендокринологічне або неврологічне відділення.

Література

1. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. – 496 с.
2. Аналіз невдач лікування при цукровому діабеті 2-го типу / Т.І. Чабан, Р.М. Доніш, А.В. Доніш, Т.В. Чернецька // Укр. мед. часопис. – 2007. – №4. – С. 79–83.
3. Богданов Э.И. Влияние терапии церебролизином на динамику проявлений диабетической полинейропатии / Э.И. Богданов, Т.Г. Саковец, И.Ф. Гильмуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – №9. – С. 38–42.
4. Балаболкин М.И. Применение убихинона (коэнзима Q) в комплексной терапии сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанова, В.М. Креминская // Сахарный диабет. – 2007. – №4. – С. 37–42.
5. Воробьева А.А. Диабетическая невропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения / А.А. Воробьева // РМЖ. – 2009. – Т. 17, №11. – С. 23–25.
6. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / М.А. Гуревич // Клин. мед. – 2005. – Т. 5, №1. – С. 4–9.
7. Діабетична кардіоміопатія / О.О. Сергієнко, А.С. Єфімов, Д.А. Єфімов, В.О. Сергієнко. – Львів, Київ: Кварт, 2007. – 341 с.
8. Зубкова С.Т. Вегетативна регуляція серця у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів / С.Т. Зубкова, С.Я. Варгатий // Міжнар. ендокринол. журн. – 2006. – №1. – С. 35–39.
9. Єфімов А.С. Сахарный диабет и сердце / А.С. Єфімов, Л.К. Соколова, Ю.Б. Рыбченко // Мистецтво лікування. – 2006. – №2. – С. 3–8.
10. Корпачев В. Діабетична невропатія: патогенетична терапія метаболічних порушень бенфотіаміном / В. Корпачев, Н. Гуріна // Ліки України. – 2005. – №4. – С. 53–56.

11. Корпачев В.В. Лекарственные формы тиаконовой кислоты / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская // Проблемы эндокринной патологии. – 2006. – №1. – С. 1–11.
12. Левин О.С. Диагностика и лечение диабетической полиневропатии / О.С. Левин // Consilium Medicum. – 2009. – Т. 11, №9. – С. 1–7.
13. Лечение диабетической полиневропатии / И.А. Строков, Ж.А. Афонина, К.И. Строков, А.С. Аметов // Consilium Medicum. Москва. – 2008. – Т. 10, №7. – С. 113–118.
14. Маньковский Б.Н. Клинические проявления и подходы к терапии периферической сенсорномоторной диабетической нейропатии / Б.Н. Маньковский // Ліки України. – 2009. – №2 (128). – С. 63–66.
15. Науменко В.Г. Патогенетична терапія ускладнень цукрового діабету / В.Г. Науменко // Междунар. эндокринол. журн. – 2006. – №1 (3). – С. 71–76.
16. Применение Мильгаммы и Мильгаммы композитум в лечении полиневропатии различного генеза / О.Л. Бадалян, Е.В. Крикова, О.Ю. Тертышник и др. // Фарматека. – 2009. – №7. – С. 63–69.
17. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ендокринологія». Наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. №356. – К., 2009. – 55 с.
18. Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією. Наказ МОЗ України від 22.05.2009 р. №356, Додаток до наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. №574.
19. Сергієнко В.О. Особливості варіативності артеріального тиску в хворих із діабетичною кардіоміопатією / В.О. Сергієнко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2009. – №2. – С. 24–31.
20. Тронько Н.Д. Аналіз, пріоритети, шляхи виконання державної цільової програми «Цукровий діабет» на 2009–2013 рр. / Н.Д. Тронько: Доповідь на I конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» // Здоров'я України. – 2010. – №18 (247). – С. 42–43.
21. Тиактадид в лечении диабетической полиневропатии / И.А. Строков, К.И. Строков, Л.Л. Ахмеджанова, Ж.С. Албекова // Трудный пациент. – 2008. – №12. – С. 12–17.
22. Хворостінка В.М. Вплив жирової дистрофії печінки в поєднанні з метаболічним синдромом на особливості перебігу цукрового діабету / В.М. Хворостінка, А.В. Власенко // Междунар. эндокринол. журн. – 2007. – №5 (11). – С. 65–70.
23. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном / О.С. Хухліна, М.І. Коломоєць. – Чернівці, 2008. – 320 с.
24. Церулоплазмі́н: від біотехнології до клінічного застосування / Н.К. Бердинських, К.В. Куришук, Н.М. Лялюшко та ін. – К.: Вид-во медичної літератури СГД Шкода Ю.В., 2006. – 175 с.
25. Ahmed N. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложненной сахарного диабета / N. Ahmed, P.J. Thornalley // PMЖ. – 2009. – Т. 17, №9. – С. 642.
26. At Low Doses, A Gamma-Linolenic Acid-Lipoic Acid Conjugate is More Effective Than Docosahexaenoic Acid-Enriched Phospholipids in Preventing Neuropathy in Diabetic Rats / S. Pitel, D. Raccach, A. Gerbi et al. // J. Nutrition. – 2007. – Vol. 137 (2). – P. 368–372.
27. Bansal V. Diabetic Neuropathy / V. Bansal, J. Kalita, U.K. Misra // Postgrad. Med. Journ. – 2006. – Vol. 82. – P. 95–100.
28. Beltramo E. Effects of thiamine and benfotiamine on intracellular glucose metabolism and relevance in the prevention of diabetic complications / E. Beltramo, E. Berrone, S. Tarallo, M. Porta // J. Acta Diabetologica. – 2008. – Vol. 45, №3. – P. 131–141.
29. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis / S. Gadau, C. Emanueli, S. Van Linthous et al. // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 405–420.
30. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy / H.P. Hammes, X. Du, D. Edelstein et al. // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 294–299.
31. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study / H. Sirake, W. Gaus, U. Achenbach et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabet. – 2008. – Vol. 116 (10). – P. 600–605.
32. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes / A. Stirban, M. Negrean, B. Stratmann et al. // Diabet Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2064–2071.
33. Boulton A.J.M. Diabetic foot. Grand overview, pathogenesis and epidemiology / A.J.M. Boulton // 5th International Symposium on the diabetic foot. 9–12 May 2007, Netherlands. – P. 24.
34. Bril V. Long-Term Effects of Ranirestat (AS-3201) on Peripheral Nerve Function in Patients With Diabetic Sensorymotor Polyneuropathy / V. Bril, R.A. Buchanan // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 68–72.
35. Brownlee M. The Pathobiology of Diabetic Complications. A Unifying Mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
36. Calcutt N.A. Growth factors and therapeutics for diabetic neuropathy / N.A. Calcutt, C.G. Jolivalit, P. Fernyhough // Current Drug Targets. – 2008. – Vol. 9. – P. 47–59.
37. Dyck P.J. Diabetic polyneuropathy: section III / P.J. Dyck, P.J. B. Dyck. In: Diabetic Neuropathy / P.J. Dyck, P.K. Thomas eds. 2nd ed. – Philadelphia: W. B. Saunders, 1999. – P. 255–278.
38. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for the study of diabetes (EASD) / L. Ryden, E. Standl, M. Bartnik et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, №1. – P. 88–136.
39. Habib A.A. Therapeutic strategies for diabetic neuropathy / A.A. Habib, T.H. Brannagan // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. – 2010. – Vol. 10 (2). – P. 92–100.
40. Haupt E. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP-Study) / E. Haupt, H. Ledermann, W. Kopcke // Int. J. Clin. Pharmacol. Therap. – 2005. – Vol. 43, №2. – P. 71–77.
41. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease / P.J. Thornalley, R. Babaei-Jadidi, H. Al Ali et al. // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 2164–2170.
42. Holleman F. Nice insulins, pity about the evidence / F. Holleman, E.A.M. Gale // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 1783–1790.
43. HOMA insulin sensitivity index and the risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in the general population: the Australian diabetes, obesity and lifestyle study (AusDiab) study / E.L.M. Barr, A.J. Cameron, B. Balkau et al. // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, №1. – P. 78–88.
44. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy / A.M. Vincent, L.M. Hinder, R. Pop-Busui, E.L. Feldman // J. Periph. Nerv. Syst. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 257–267.
45. Figueroa-Romero C. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy / C. Figueroa-Romero, M. Sadidi, E.L. Feldman // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2008. – Vol. 9, №4. – P. 301–314.
46. Kles K.A. Pathophysiology and treatment of diabetic peripheral neuropathy: the case for diabetic neurovascular function as an essential component / K.A. Kles, A.I. Vinik // Curr. Diabetes Rev. – 2006. – Vol. 2, №2. – P. 131–145.
47. Leininger G.M. The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy / G.M. Leininger, A.M. Vincent, E.L. Feldman // J. Peripher. Nerv. Syst. – 2004. – Vol. 9 (1). – P. 26–53.
48. Little A.A. Diabetic neuropathies / A.A. Little, J.L. Edwards, E.L. Feldman // Practical Neurology. – 2007. – Vol. 7. – P. 82–92.
49. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldolase reductase inhibitor, on diabetic peripheral neuropathy: the 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial / N. Hotta, Y. Akanuma, R. Kawamori et al. // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1538–1544.
50. Marjanja A. Serum lipid peroxidation and leptin levels in male and female type 2 diabetic patients in Gorgan (South East of Caspian Sea) / A. Marjanja, G. Veghari, M.T. Badeleh // Iran. J. Chin. Clin. Med. – 2010. – Vol. 5. – P. 26–35.
51. Neurobiology of disease: Neurobiology of disease / S. Gilman ed. – Burlington, Mass.: Elsevier Academic Press, 2007. – 1085 p.
52. Paolo M. Clinical Potential of Advanced Glycation End-Product Inhibitors in Diabetes Mellitus / M. Paolo, F. Francescaromana, P. Francesco // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2003. – Vol. 3, №5. – P. 315–320.
53. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfotiamine / R. Babaei-Jadidi, N. Karachalias, N. Ahmed et al. // Diabetologia. – 2003. – Vol. 52. – P. 2110–2120.
54. Tahrani A.A. Emerging drugs for diabetic neuropathy / A.A. Tahrani, T. Askwith, M.J. Stevens // Expert. Opin. Emerg. Drugs. – 2010. – Vol. 15, №4. – P. 661–683.
55. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C beta-inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial / A.I. Vinik, V. Bril, P. Kempler et al. // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27, №8. – P. 1164–1180.
56. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis / Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al. // Diabetic Medicine. – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121.
57. Treatment with Actovegin in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy / Ziegler D., Movsesuan L., Mankovsky B. et al. // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, №8. – P. 1479–1484.
58. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy / D. Ziegler, A. Bierhaus // Dtsch Med. Wochenschr. – 2007. – Vol. 132. – P. 1043–1047.