



Первый московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова,
ФППОВ,
кафедра нервных
болезней

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

О.В. Воробьева

Диабетические нейропатии являются самым частым вариантом соматических нейропатий. Поражение периферической нервной системы у больных сахарным диабетом встречается в 20–40% случаев. Заболеваемость увеличивается с возрастом и длительностью сахарного диабета. Диабетическая нейропатия ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и смертностью. Также диабет является ведущей причиной ампутаций в развитых странах, а диабетическая нейропатия ведет к образованию язв конечности, которые, в свою очередь, приводят к ампутации. Пациенты с нейропатией часто не могут обходиться без посторонней помощи при выполнении простейших действий, что, безусловно, не может не отразиться на качестве их жизни.

Что же такое диабетическая нейропатия? Это поражение периферической нервной системы, подтвержденное клинически или параклинически, которое возникает при наличии диабета, но в отсутствие других причин нейропатии.

Как правило, клинические симптомы нейропатии развиваются спустя 5–10 лет от начала основного заболевания. Но как минимум у 10% пациентов диагноз диабета верифицируется уже после дебюта неврологического дефицита.

Патогенетические механизмы развития нейропатии, ассоциированной с диабетом

Патогенез поражения периферической нервной системы при сахарном диабете весьма сложный и не до конца ясный. К основным этиологическим факторам, известным на данный момент, относятся сосудистые, метаболические, нейротрофические и иммунологические. Основным метаболическим повреждающим фактором, бесспорно, является гипергликемия. Из-за повышенного уровня глюкозы в организме активируется полиоловый путь ее окисления образуются нейротоксины (такие как сорбитол) и изменяется уровень многих внутриклеточных ферментов и сигнальных молекул (например, Na⁺/K⁺ аденозин трифосфатазы, протеин киназы C). Известно, что на периферическую нервную систему влияют как метаболические нарушения, так и ангиопатический фактор. В частности, именно сосудистым фактором объясняется острейший дебют нейропатии у некоторых больных сахарным диабетом. Метаболические изменения пре-

имущественно поражают сенсорные нервные волокна, в результате чего возникают такие известные симптомы диабетической нейропатии, как парестезии и боли. Слабо миелинизированные волокна более устойчивы к диабетическому поражению. Несмотря на важность метаболических нарушений в развитии нейропатии, отсутствует простая количественная связь между тяжестью метаболических нарушений и неврологической картиной. Нейропатия может серьезно беспокоить лиц с мягким или хорошо компенсированным диабетом. Частично этот парадокс объясняется участием оксидантного стресса в формировании неврологических осложнений сахарного диабета. К оксидантному стрессу приводит нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которая снижена при сахарном диабете. Недостаточная активность антиоксидантных ферментов при сахарном диабете определяется генетическими факторами [1]. Кроме того, в патогенезе нейропатии могут принимать участие дополнительные факторы, непосредственно не связанные с сахарным диабетом. Недавние исследования показали, что приблизительно у 50% пациентов с дистальной сенсорной диабетической полинейропатией имеются потенциальные дополнительные причины пораже-



ния нервной системы: нейротоксический эффект медикаментов, алкогольный абюз, витаминный дефицит, поражение почек [2]. Приблизительно 25% пациентов имеют более одной дополнительной причины нарушения функции периферической нервной системы. У пациентов, имеющих дополнительные факторы развития сенсорной нейропатии, чаще поражаются верхние конечности по сравнению с «чистыми» диабетическими сенсорными дистальными полинейропатиями.

Классификация диабетической нейропатии

Индивидуальная комбинация клинических знаков и симптомов при диабетической нейропатии широко варьирует. Тем не менее, возможно сгруппировать симптомы в характерные синдромы, что представляется весьма оправданным для лучшего описания клинической картины и лучшего понимания патогенеза процесса. Наиболее часто выделяют следующие клинические синдромы:

- дистальная симметричная сенсорная диабетическая полинейропатия;
- проксимальная двигательная диабетическая нейропатия (диабетическая амиотрофия);
- мононейропатии при диабете;
- нейропатия черепных нервов при диабете;
- поражение вегетативной нервной системы при диабете.

Все эти синдромы можно подразделить на диффузные или симметричные полинейропатии (сенсорные, моторные и вегетативные) и фокальные нейропатии (мононейропатии, множественные мононейропатии, плексопатии, радикулопатии и краниальные нейропатии).

Диффузные симметричные полинейропатии

Дистальная симметричная сенсорная нейропатия – наиболее частый вариант поражения периферической нервной системы при диабете. Обычно развивается спустя несколько лет от начала основного заболевания. Эта форма развивается медленно (хронически), первые симптомы (онемение и парестезии) появляются в нижних конечностях, иногда односторонне. Эта фор-

ма нейропатии является причиной развития хронического нейропатического болевого синдрома. При этой форме поражаются слабо миелинизированные и тонкие немиелинизированные волокна. Метаболические нарушения лежат в основе повреждения нервных волокон. Поражения этих волокон возникает в различных комбинациях, но в большинстве случаев в дебюте заболевания неврологический дефицит обусловлен поражением тонких волокон. Симптомы поражения тонких волокон включают нестерпимые жгучие или стреляющие боли, гипералгезию, парестезии и дизестезии, нарушение болевой и температурной чувствительности, ульцерацию ступней и снижение болевой перцепции со стороны внутренних органов. С поражением миелинизированных (толстых) волокон связано нарушение глубокой и вибрационной чувствительности, снижение или выпадение сухожильных рефлексов.

Болевая нейропатия может по времени совпадать с начальным периодом лечения инсулином или таблетированными сахароснижающими агентами, что породило термин «инсулин-индуцируемая нейропатия». Термином «гипергликемическая нейропатия» обозначают распространенные парестезии в конечностях и теле, которые возникают у пациентов с вновь диагностируемым диабетом или неконтролируемым диабетом. Обычно симптомы регрессируют при контроле гипергликемии. Обе эти формы рассматриваются как варианты диабетической дистальной сенсорной нейропатии с благоприятным прогнозом.

Вегетативные нарушения у пациентов, страдающих диабетом, обычно ассоциированы с другим неврологическим дефицитом, но могут быть представлены изолированно от других симптомов. Автономная диабетическая нейропатия рассматривается как наиболее потенциально опасное осложнение диабета. К сожалению, вегетативная недостаточность часто остается нераспознанной. В зависимости от ведущего синдрома выделяют кардиальную, урогенитальную, желудочно-кишечную (диабетический гастропарез) и трофическую формы. Наиболее частым симпто-

Накоплен достаточный практический опыт использования Актовегина (Nucomed, Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения. Актовегин оказывает действие за счет стимуляции транспорта глюкозы через модуляцию внутренней активности переносчика глюкозы. Но основой фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма.

мом является сфинктерная дисфункция, проявляющаяся сфинктерной недостаточностью или атонией мочевого пузыря, атаками диареи, особенно в ночное время, и импотенцией. Другие симптомы периферической вегетативной недостаточности включают тахикардию, ортостатическую гипотензию, отеки стоп и суставов, сухость кожных покровов. Доминирование этих симптомов характерно для наиболее опасной кардиальной формы автономной нейропатии. В результате нарушения симпатического и парасимпатического контроля над работой сердца пациенты с автономной нейропатией имеют фиксированный пульс, ассоциированный с тахикардией покоя. Более серьезным симптомом является нарушение поддержания АД во время стояния, в результате чего возникает ортостатическая гипотензия и тахикардия во время стояния. Клиницисты часто оставляют без внимания ортостатические изменения АД у пациента. Именно с ортостатической гипотензией связана жалоба на головокружение у этой категории больных. Основными осложнениями кардиальной формы нейропатии являются: «денервированное сердце», безболевой или малосимптомный инфаркт миокарда, аритмии, ведущие к «синдрому внезапной смерти». От четверти до половины пациентов умирают через 5–10 лет после диагностики кардиальной вегетативной нейропатии.

Эндокринология



Исследования ферментативной активности Актовегина показали, что препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью.

Супероксиддисмутаза является, наряду с каталазой, ключевым ферментом антиокислительной защиты клеток и таким образом обеспечивает антиоксидантные возможности препарата.

Фокальные и мультифокальные нейропатии

В отличие от диффузных форм нейропатии, фокальные формы развиваются остро или подостро и основным повреждающим механизмом при этих формах является ишемия. Среди краниальных нервов наиболее часто поражаются глазодвигательные нервы: третий и шестой.

Проксимальная асимметричная диабетическая нейропатия встречается значительно реже, чем дистальные формы. Исторически эта форма описывалась под разными названиями: диабетическая амиотрофия, диабетическая полирадикулопатия, диабетическая люмбосакральная плексопатия. В силу относительно редкой встречаемости (данная форма возникает приблизительно у 1% пациентов, страдающих сахарным диабетом), необычности клинической картины, представленности в классификациях под разными топическими названиями эта форма вызывает чрезвычайные диагностические трудности у клинициста. В качестве иллюстрации необычности клинической картины проксимальной диабетической нейропатии и диагностических сложностей, связанных с этой формой, мы приводим собственное клиническое наблюдение.

Клинический случай. Пациентка 3, 61 год, страдает сахарным диабетом II типа на протяжении десяти лет и постоянно принимает таблетированные сахароснижающие препараты. Два года назад у нее появились простре-

ливающие боли в нижней части спины с иррадиацией в правую ногу, которые были расценены как болевой синдром, связанный с остеохондрозом позвоночника. Пациентка получала обезболивающую терапию в виде комбинации НПВП с миорелаксантом без значимого эффекта. Спустя несколько дней пациентка отметила неудобство при подъеме по лестнице из-за правой ноги, что связала с болевыми проявлениями. Через 4–6 месяцев симптомы распространились на левую сторону, и пациентка стала испытывать большие трудности при сгибании левого бедра. В дальнейшем интенсивность боли значительно регрессировала, но усугубилась слабость в бедрах, походка стала утиной, при вставании со стула требовалась опора на руки. Приблизительно через 1,5 года от начала заболевания была осмотрена неврологом, состояние было расценено как первично-мышечное заболевание. Какого-либо специфического лечения пациентка не получила. К моменту осмотра нами, спустя два года от начала появления первых симптомов, пациентка при ходьбе пользовалась двусторонней поддержкой, жаловалась на болезненные судороги в ногах, онемение в стопах. Соматическое состояние пациентки было расценено как сахарный диабет типа 2 тяжелого течения. Диабетическая микроангиопатия: OD-диабетическая пролиферативная ретинопатия; состояние после лазеро-коагуляции сетчатки в 2003 г.; центральная хориоретинальная дистрофия; OS-диабетическая непролиферативная ретинопатия. Диабетическая макроангиопатия: ИБС; стенокардия 2 ФК; атеросклеротический кардиосклероз; атеросклероз аорты; сосудов сердца; головного мозга; НК-0. Гипертоническая болезнь 2 стадии. Хроническая церебро-васкулярная недостаточность. Варикозная болезнь нижних конечностей.

В неврологическом статусе на момент осмотра наблюдался нижний вялый проксимальный парез с гипотрофией мышц тазового

пояса и четырехглавой мышцы бедра с двух сторон, выпадением коленных рефлексов. Остальные рефлексы оставались сохранными, за исключением снижения рефлексов с бицепса слева. Походка утиная с двусторонней поддержкой; при вставании пациентка использует миопатические приемы. Гипостезия по дерматому L5-S1 слева, другие виды чувствительности сохранны.

Этапность развития заболевания (подострый дебют с болевого синдрома, распространение слабости с одной стороны тела на другую), преимущественное поражение мышц тазового пояса у пациентки с длительным анамнезом сахарного диабета позволило диагностировать проксимальную асимметричную диабетическую нейропатию. Исследование скоростей проведения возбуждения (СПВ) по периферическим нервам подтвердило клинический диагноз. Протокол исследования СПВ с нижних конечностей.

- N. Tibialis sin (m abd hallucis): амплитуды М-ответа снижены на стопе 2,4 мВ ($N > 3,5$ мВ), в области подколенной ямки – 1,3 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени в норме – 41,7 м/с.
- N. Tibialis dxt (m abd hallucis): амплитуды М-ответа в норме на стопе – 3,5 мВ, в подколенной ямке снижена – 1,6 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени – 40,3 м/с ($N > 40$ м/с).
- N. Peroneus sin (m Extensor digitorum brevis): амплитуды М-ответов на нижней границе нормы – 3,5 мВ. Скорость распространения возбуждения (СРВ) на уровне колена в норме – 57,4 м/с (норма > 40 м/с), на стопе – 58 м/с.
- N. Peroneus dxt (m Extensor digitorum brevis): амплитуды М-ответов снижены – 2,0 мВ ($N > 3,5$ мВ). Скорость распространения возбуждения (СРВ) на голени – 48,6 м/с, на уровне колена – 50,5 м/с (норма > 40 м/с). Таким образом, основные патологические находки касаются снижения амплитуд М-ответа, что свидетельствует о поражении аксонов двигательных нервов.

Эндокринология



Универсальный антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии различных неврологических и метаболических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, ЧМТ, энцефалопатии различного генеза):**
1000-2000 мг внутривенно капельно 10-14 дней, далее по 400-800 мг внутривенно (до 5 мл в/м) 10 дней, затем по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия, в том числе диабетическая полиневропатия:**
400-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель
- **Заживление ран (трофические язвы, синдром диабетической стопы, пролежни, обморожения):**
800-2000 мг внутривенно капельно (до 5 мл в/м) 10-20 дней, далее по 1-2 таблетки 3 раза в день, не менее 4-6 недель

Дозы зависят от степени тяжести и выраженности симптомов заболевания



Клиническая картина проксимальной диабетической асимметричной нейропатии характеризуется острым началом и доминированием болевой симптоматики, которая часто усугубляется в ночное время. К сожалению, боль не всегда пациентом и его доктором связывается с диабетом. Представленный клинический случай наглядно демонстрирует это положение. Неверная оценка болевого синдрома у пациентки З. привела к длительной отсрочке специфического лечения нейропатии. Обычно боли локализируются проксимально и поражают нижние конечности больше, чем верхние. Одновременно с болью возникает мышечная слабость с последующей атрофией мышц тазового пояса и бедренной мускулатуры. Обычно вовлекаются мускулы квадрицепс и илиопсоас, в результате чего у пациента развивается слабость флексии бедра и ощущение нестабильности колена, что максимально проявляется при подъеме по лестнице. Коленные рефлексы редуцируются или выпадают, а ахилловы могут быть сохранены или снижены в случае наличия сопутствующей дистальной полинейропатии. Симптомы прогрессируют монофазно или ступенчато. Обычно начало унilaterальное, но в течение нескольких недель или месяцев мышечная слабость распространяется на другую сторону тела. Представленный клинический случай демонстрирует типичную ступенчатость клинической картины проксимальной диабетической нейропатии. Неврологическим симптомам может сопутствовать общее похудание пациента, иногда весьма существенное. Преимущественно страдают пожилые люди с диабетом типа 2, пик заболеваемости приходится на возраст 65 лет. Среднее время от диагностики диабета до начала развития нейропатии составляет приблизительно четыре года. В отличие от диабетической сенсорной полинейропатии, диабетическая амиотрофия в меньшей степени ассоциирована с другими микроваскулярными осложнениями диабета (ретинопатия, нефропатия) [3].

Характерные электрофизиологические находки включают редукцию сенсорных и моторных амплитуд (амплитуда М-ответа). При этом электрофизиологические показатели (преимущественно амплитуда М-ответа) демонстрируют неравномерную степень поражения отдельных нервов с мигрирующей асимметрией по стороне тела. Например, в приведенном нами клиническом примере амплитуды М-ответа с левого большеберцового нерва были хуже, чем с правого. Напротив показатели с правого малоберцового нерва были хуже, чем с левого. Игольчатая миография выявляет денервационно-реиннервационные изменения в широком спектре мышц (включая паравerteбральные мышцы). Представленный клинический случай демонстрирует важность исследования проведения возбуждения по нервам для диагностики редких форм диабетической нейропатии. Некоторые авторы считают, что в большинстве случаев особенности клинической картины обусловлены двумя независимыми патологическими процессами: диффузной периферической нейропатией и множественной радикулопатией [4]. Согласно противоположной точке зрения, в основе диабетической амитрофии лежит единый патологический процесс, а именно радикулоплексопатия. Исследование биоптатов пораженных нервов подтверждает их ишемическое повреждение в результате микроваскулита. Обычными находками являются мультифокальная утрата нервных волокон, инфльтрация волокна гемоседерин-содержащими макрофагами и/или неоваскуляризация [5, 6]. Исследования последних лет демонстрируют наличие иммунореактивных маркеров, экспрессируемых в клетках эндоневрия, что позволяет обсуждать участие иммунных механизмов в повреждении нервного волокна [7]. С ростом доказательств участия иммуновоспалительных механизмов в патологическом процессе появились попытки использовать иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды или интравенозный иммуноглобулин), однако убедительных доказательств

эффективности данной терапии у этой категории больных пока нет. **Лечение.** В настоящее время не существует универсального лекарственного препарата, способного воздействовать на все звенья патогенеза осложнений сахарного диабета, поэтому клиницисты используют комплексное лечение. Основой терапии является лечение основного заболевания, а именно оптимальный стабильный контроль уровня глюкозы. Выше уже обсуждалось отсутствие прямой корреляции между тяжестью основного заболевания и сопутствующей нейропатией, а также влияние дополнительных факторов (эндогенных и экзогенных) на развитие и течение нейропатии. Поэтому другим стратегическим направлением является воздействие на известные звенья патогенеза и дополнительные факторы, влияющие на течение нейропатии. Эти мероприятия включают витаминотерапию (приоритет отдается витаминам группы В), вазоактивные препараты, антиоксидантную терапию. Для лечения диабетической нейропатии используют различные режимы дозирования бенфотиамина (от 150 мг/сут. до 320 мг/сут.). Отдельного внимания заслуживает симптоматическое лечение, в основном направленное на коррекцию болевого синдрома. Болевой синдром, сопутствующий сенсорной нейропатии, патогенетически представляет собой нейропатическую боль. Подходы к лечению нейропатической боли в настоящее время достаточно хорошо разработаны. Как правило, последовательно или одновременно используют антиконвульсанты и антидепрессанты. Среди антиконвульсантов наиболее успешно используются: прегабалин, габапентин, окскарбазепин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты. Новые экспериментальные работы свидетельствуют о синергичном эффекте на аллодинию бенфотиамина и антиконвульсантов (карбамазепин, габапентин), что является базисной предпосылкой для использования данной комбинации



в клинической практике. Среди антидепрессантов высокой аналгетической активностью обладают трициклические антидепрессанты и антидепрессанты двойного действия (дулоксетин, венлафаксон). Остановимся специально на антиоксидантной терапии, которая может воздействовать как на неврологический дефицит, так и на интенсивность болевого синдрома. Антиоксидантная терапия рассматривается как один из возможных путей лечения токсико-дисметаболических воздействий на нервную систему. Одно из первых мест среди антиоксидантов сегодня занимает α -липовая (тиоктовая) кислота (АЛК). У людей АЛК синтезируется в печени и других тканях. Изначально АЛК была известна как незаменимый биохимический кофактор для митохондриальных ферментов. Однако в последнее десятилетие было обнаружено, что АЛК и промежуточный продукт ее обмена – дигидролипоевая кислота являются мощными антиоксидантами. В связи с тем, что АЛК является как жиро-, так и водорастворимым субстратом, она обладает способностью воздействовать на оксидантный стресс как в клеточных мембранах, так и в цитозоле. АЛК приводит к снижению перекисного окисления в мозге и периферических нервах (показано на волокнах седалищного нерва). Изучение механизма действия АЛК у пациентов с диабетической нейропатией показало комплексное воздействие на нормализацию эндоневрального кровотока, редукцию оксидантного стресса и улучшение васкулярной дисфункции. Пациентам с диабетической нейропатией, как правило, назначают АЛК в дозе 600 мг в/в в течение 3 недель, а затем 600 мг в таблетированной форме до разрешения симптомов нейропатии, максимально 4–6 месяцев. Другим препаратом, влияющим на энергетические процессы ишемизированного нервного волокна, является Актовегин. В настоящее время уже накоплен достаточный практический опыт использования высокоочищенного гемо-

диализата (Актовегин, Nyscomed, Австрия) в качестве препарата, влияющего на клеточном уровне на нарушенные процессы энергетического обеспечения. Актовегин оказывает действие за счет стимуляции транспорта глюкозы через модуляцию внутренней активности переносчика глюкозы. Но основой фармакологического действия Актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма. Таким образом, Актовегин у пациентов с сахарным диабетом улучшает транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Кроме того, исследования ферментативной активности Актовегина показали, что препарат обладает высокой супероксиддисмутазной активностью. Супероксиддисмутаза является, наряду с каталазой, ключевым ферментом антиокислительной защиты клеток и таким образом обеспечивает антиоксидантные возможности препарата [8]. Накопленный опыт применения Актовегина у пациентов с сахарным диабетом свидетельствует о том, что на фоне лечения существенно замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий. Позитивные эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности. Эффективность и переносимость Актовегина недавно была подтверждена в многоцентровом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании с участием 567 пациентов с диабетической дистальной полиневропатией. Результаты исследования подтвердили, что лечение Актовегином путем внутривенного введения препарата в течение 20 дней и последующего перорального периода терапии

Накопленный опыт применения Актовегина у пациентов с сахарным диабетом свидетельствует о том, что на фоне лечения существенно замедляется прогрессирование диабетических ангиопатий. Позитивные эффекты Актовегина наиболее выражены при гипоксическом характере повреждения тканей, так как он увеличивает кислородный энергообмен в клетках всех органов, находящихся в состоянии метаболической недостаточности.

эффективно и безопасно уменьшает выраженность нейропатических симптомов, улучшает порог вибрационной чувствительности и качество жизни у пациентов с СД типа 2. Механизмы действия Актовегина позволяют предполагать его преимущественную эффективность при диабетических фокальных и мультифокальных нейропатиях, в развитии которых гипоксия играет ведущую роль. Терапию обычно начинают с внутривенного введения 250 мл раствора Актовегина (8 мг/мл) в течение 10–20 дней, а затем дополняют длительными курсами таблетированных форм (400–600 мг 3 раза в день) в течение одного-двух месяцев. Пациентке 3. было проведено комплексное лечение, включающее коррекцию сахароснижающих препаратов. Также пациентке начат курс АЛК в сочетании с Актовегином. Через три месяца пациентка отметила улучшение состояния, в частности по квартире стала передвигаться без посторонней поддержки. Приведенный клинический случай демонстрирует важность взаимодействия эндокринолога и невролога, особенно при возникновении у пациента необычных симптомов. Ранняя диагностика и своевременное лечение проксимальной диабетической нейропатии значительно улучшает прогноз.

*Литература →
С. 87*



А.М. Мкртумян, А.Н. Оранская

Эффективная и безопасная стартовая терапия сахарного диабета типа 2

35. Klip A., Leiter L.A. Cellular mechanism of action of metformin. // *Diabetes Care*. 1990. 13 (6): 696–704, 16. McFarlane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistance and cardiovascular disease. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86: 713–8.
36. Glim M. Diabetes Prevention Program for Type II's. // *Diabetes Self-Management*. 1996. V. 13 (5): 8–9.
37. Jones G.C., Macklin J.P., Alexander W.D. Contraindications to the use of metformin. // *Br. Med. J.* 2003. 326: 4–5.
38. Unger R.H., Eisentraut A.M. Enteroinular axis. *Arch. Intern. Med.* 1969. 124: 261–266.
39. Flint A., Raben A., Astrup A. et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in human. // *J. Clin. Invest.* 1998. 101: 515–20.
40. Gutzwiller J.P., Tschopp S., Bock A. et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89 (6): 3055–61.
41. Kreyman B., Williams G., Ghatei M.A. Glucagon-like peptide 1 (7–36): a physiological incretin in man. // *Lancet*. 1987. 2: 1300–4.
42. Nauck M., Stockmann F., Ebert R. & W. Creutzfeldt: Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. // *Diabetologia* 29. 46–52. 1986.
43. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 286: E882–E90.
44. Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. 287: E 199–E 206.
45. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. // *Horm. Metab. Res.* 2004. 36 (11–12): 842–5.
46. Aronoff S.L., Berkowitz K., Shreiner B. et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. // *Diabetes Spectrum*. 2004. 17: 183–190.
47. Drucker D.J. Biological action and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. // *Gastroenterology*. 2002. 122: 531–44.
48. Holst J.J. Treatment of type 2 diabetes mellitus based on glucagons-like peptide-1. // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 1999. 8 (9): 1409–15.
49. Kieffer T.J., Habener J.F. The glucagon-like peptides. // *Endocrine Reviews*. 1999. 20 (6): 876–913.
50. Dungan K., Buse J.B. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. // *Clinical. Diabetes*. 2005. 23: 56–62.
51. McIntyre N., Holdsworth C.D., Turner D.S. Intestinal factors in the control of insulin secretion. // *J. Clin. Endocrinol.* 1965. 25: 1317–24.
52. Pospisilik J. et al. DDPiv treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2003. 52: 740–741.
53. Li Y. et al. GLP-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003. 278: 471–478.
54. Mu J., Woods J., Zhou Y.P. et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic {beta}-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. // *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 1695–1704.
55. asr C.E., B.J. Hoogwerf, Faiman C., Reddy S.S. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. // *Cleve Clin. J. Med.* 1999. Vol. 66. P. 247–253.
56. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // *BMJ*. 2000. Vol. 321. P. 405–412.
57. Gaede P., Pedersen O. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? // *Horm. Metab. Res.* 2005. Vol. 37. (Suppl. 1). P. 76–82.
58. Holst J.J. On the physiology of GIP and GLP-1. // *Horm. Metab. Res.* 2004. Vol. 36. P. 747–754.
59. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a promising new therapeutic approach for the management of type 2 diabetes. // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2006. Vol. 38. P. 831–844.
60. Herman G.A., Bergman A., Wagner J.A. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor: an overview of the pharmacokinetic (PK) profile and the propensity for drug-drug interactions (DDI). // *Diabetologia*. 2006. Vol. 49. (Suppl. 1). P. 481 (Abstract).
61. Deacon C.F. MK-431 Merck. *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 6: 419–426. 2005.

О.В. Воробьева

Диабетические нейропатии. Подходы к лечению

1. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения. // *Сахарный диабет*. 1998. № 1: 7–18.
2. Gorson K.C., Ropper A.H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006. 77 (3): 354–358.
3. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999. 53: 2113–2121.
4. Subramony S.H., Wilbourn A.J. Diabetic proximal neuropathy: clinical and electromyographic studies. *J. Neurol. Sci.* 1982. 53: 293–304.
5. Dyck P.J.B., Norell J.E., Dyck P.J. Non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain*. 2001. 124: 1197–1207.
6. Dyck P.J.B., Windebank A.J. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve*. 2002. 25 (4): 477–491.
7. Kawamura N., Dyck P.J., Schmeichel A.M., Engelstad J.K., Low P.A., Dyck P.J. Inflammatory mediators in diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Acta Neuropathol.* 2008. 115 (2): 231–239.
8. Громова О.А., Панасенко О.М., Скальный А.В. Нейрохимические аспекты механизма действия современных нейропротекторов природного происхождения: Актовегина и Церебролизата (элементный анализ и ферментативная антиокислительная активность). // Сборник статей «Актовегин». Алматы. 2000. С. 24–27.

С.В. Подачина, Г.А. Королева

Диабетическая нейропатия. Методы лечения

1. Аметов А.С., Строчков И.А. Диабетическая полинейропатия: настоящее и будущее. *Российские медицинские вести*. 2001. Т. 4. № 1. С. 35–40.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Москва. 1998. 138 с.
3. В.М. Прихожан. Поражение нервной системы при сахарном диабете. Москва. «Медицина». 1981. С. 183–186.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. Москва. «Медицина». 2000. 35 с.
5. Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. Патологическая физиология нервной системы. Учебник для студентов медицинских вузов. «Логос». 1996.
6. Dyck P.J., Kratz K.M., Kames J.L. 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. V. 43. P. 817–830.
7. DCCT Research Group The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1995. V. 122. № 8. P. 561–568.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352. P. 837–853. 1998.
9. Low P.A., Nickander K.K., Tntschler H.J. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy *Diabetes*. 1997. V. 46. Suppl. 2. P. 38–42.
10. Ziegler D., Reljjanovic M., Mehnert H., Gnes F.A. Alfa-lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany current evidence from clinical trials. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 1999. V. 107. P. 421–430.
11. Keen H., Payan J., Allawi J. et al. Treatment of diabetic neuropathy with γ -linolenic acid. *Diabetes Care*. 1993. V. 16. P. 8–15.
12. Braunli M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. // *Nature*. 2001. V. 414. P. 813–820.
13. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. Элиста. АПП «Джангар». 1999.
14. Слепышева В.В., Баялыбина М.Д., Козлов А.В. Методы определения мочевины.
15. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. Москва. «Медицина». 1990.
16. Биохимия. Под ред. Северина Е.С. Москва. ГЭОТАР-МЕД. 2004.
17. Клиническая оценка лабораторных тестов. Под ред. Н.У. Тица. Москва. «Медицина». 1986.