

# Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии

Е.В.Бирюкова<sup>✉</sup>, Т.Р.Ягубова

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Сахарный диабет является заболеванием, связанным с развитием разных осложнений. Диабетическая нейропатия – одно из наиболее тяжелых осложнений. Рассмотрены ключевые звенья патогенеза диабетической нейропатии. Подчеркивается значимость раннего выявления и лечения хронических осложнений сахарного диабета. Обсуждаются подходы к терапии диабетической нейропатии, включающие применение витаминов группы В.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, хронические осложнения, диабетическая нейропатия, витамины группы В, Нейромультивит.

<sup>✉</sup>lena@obsudim.ru

**Для цитирования:** Бирюкова Е.В., Ягубова Т.Р. Применение витаминов группы В в комплексном лечении диабетической нейропатии. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 68–72.

## B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy

E.V.Biryukova<sup>✉</sup>, T.R.Yagubova

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diabetes mellitus is a disease associated with the development of various complications. Diabetic neuropathy is one of the most serious complications. We discussed the key links of diabetic neuropathy pathogenesis. We indicated the importance of early detection and treatment of the chronic complications of diabetes mellitus. We discussed the approaches to the treatment of diabetic neuropathy using vitamin B complex.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic complications, diabetic neuropathy, vitamin B complex, Neuromultivit.

<sup>✉</sup>lena@obsudim.ru

**For citation:** Biryukova E.V., Yarugova T.R. B-complex vitamins for complex treatment of diabetic neuropathy. Consilium Medicum. 2015; 17 (4): 68–72.

С 1970-х годов в мире отмечается значительный рост распространенности сахарного диабета (СД), темпы которого в настоящее время продолжают экспоненциально увеличиваться [1, 9]. Современные успехи лечения СД привели к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов, следствием чего стал рост числа больных с тяжелыми диабетическими осложнениями [4, 21]. Гипергликемия сочетается с повреждением разных органов и систем организма, особенно органов зрения, почек, сердечно-сосудистой и нервной системы. Это диабетическая ретинопатия, приводящая к слепоте; диабетическая нефропатия, имеющая в финале почечную недостаточность; наконец, диабетическая полинейропатия (ДПН), ведущая к нетравматическим ампутациям. Серьезную угрозу, особенно для пациентов с СД типа 2 (СД 2), представляют макрососудистые осложнения; СД считается основным независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [5, 8, 14, 19]. Велики экономические последствия, обусловленные сосудистыми осложнениями диабета. Так, присоединение диабетических осложнений в среднем повышает стоимость лечения в 3–10 раз (табл. 1).

ДПН представляет собой одно из наиболее тяжелых осложнений СД. Частота ДПН, по разным оценкам, составляет от 30 до 90%, четко нарастая по мере увеличения длительности и степени тяжести заболевания [3, 7, 21]. Наряду с высокой распространенностью ДПН кардинально меняет жизнь пациентов, поскольку приводит к преждевременной инвалидизации, значительному ухудшению психического и соматического здоровья и преждевременной смертности пациентов, страдающих диабетом [2, 7, 11].

Патологическое влияние гипергликемии на органы и ткани реализуется сложными механизмами. В этом плане следует учитывать, что нервная система крайне уязвима для гипергликемии, играющей ключевую роль в нарушении функции ее разных отделов при СД [9]. При этом выраженные колебания концентрации глюкозы в крови с достижением высоких пиковых значений имеют большее повреждающее действие, чем постоянная высокая концентрация гликемии. Утилизация глюкозы в нервной тка-

ни происходит по концентрационному градиенту инсулиннезависимыми механизмами [3, 4]. Как следствие нервная ткань, равно как и другие инсулиннезависимые ткани, не способна ограничивать поступление глюкозы в случае гипергликемии. В условиях хронической гипергликемии активируются многочисленные альтернативные пути обмена глюкозы – полиоловый, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С (см. рисунок), что приводит к сосудистым и метаболическим сдвигам.

Вначале наблюдаются обратимые функциональные изменения со стороны нервов, в дальнейшем – дегенерация и демиелинизация нервного волокна, дополняющиеся нарушением эндотелиальной функции, в итоге развивается тяжелое повреждение нервной ткани [4, 7]. Кроме того, гипергликемия способствует образованию реактивных форм кислорода в плазме крови, мембранах и цитоплазме клеток и, как следствие, последующему формированию оксидативного стресса, которому также способствует недостаточная эффективность антиоксидантной системы, характеризующая больных СД [11]. К тому же с ранних стадий нарушения углеводного обмена происходит снижение биодоступности оксида азота с сопутствующим повышением образования супероксид-аниона, как результат –

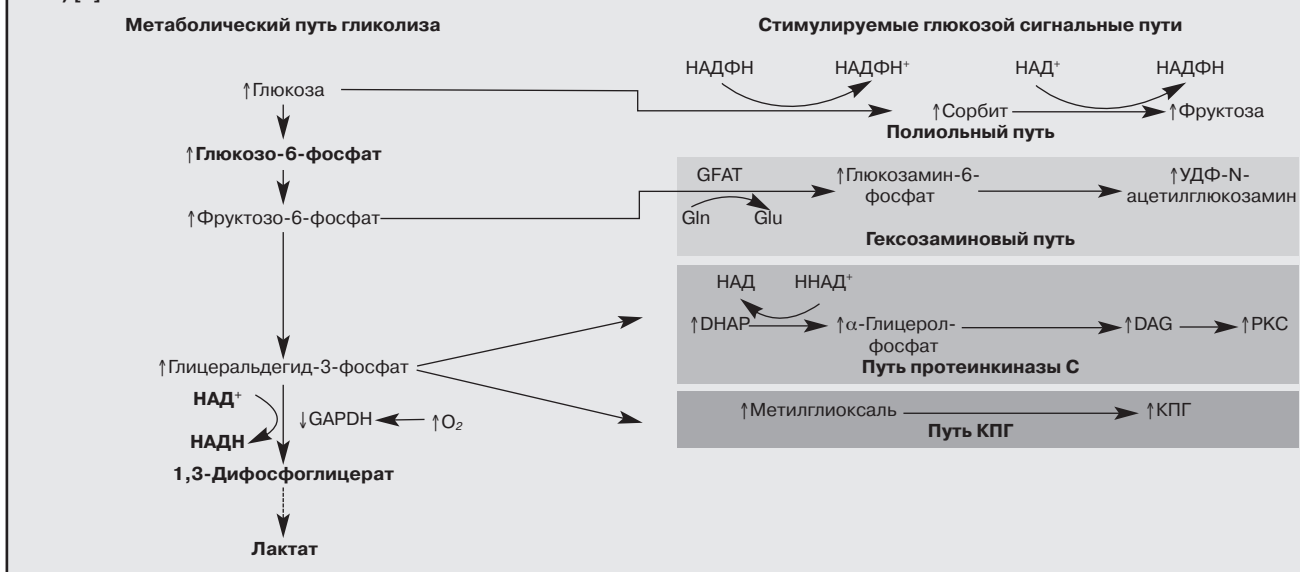
**Таблица 1. Стоимость амбулаторного обследования и терапии одного пациента с СД в течение года (расчет произведен по стандартам оказания амбулаторной медицинской помощи больным СД, утвержденным Минздравсоцразвития России в 2007 г.)\***

Характеристика осложнений СД	Стоимость, руб./год
СД без осложнений (на инсулинотерапии)	37 900
СД + нефропатия (стадия протеинурии)	136 600
СД + нефропатия (додиализная стадия ХПН)	462 500
СД + ретинопатия (пролиферативная стадия)	92 200
СД + диабетическая стопа (трофические язвы)	115 200
СД + ИБС	157 800

ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Примечание. \*Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. 2007; 3: 55–7.

Основные независимые механизмы повреждения тканей, индуцированные гипергликемией (цитировано по M. Brownlee, 2001, 2005) [4].



запускаются патологические метаболические пути обмена глюкозы, в том числе путь образования конечных продуктов гликирования (КПГ) и путь активации внутриклеточных сигнальных молекул – протеинкиназы C и ядерного фактора каппа-B (NF-κB). КПГ взаимодействуют с рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и макрофагов, что сопровождается активацией продукции разных ростовых факторов, молекул адгезии, интерлейкинов и т.д. [3, 4]. Кроме того, изменяя транскрипцию генов, структуру белков внеклеточного матрикса и циркулирующих белков крови, внутриклеточная продукция КПГ приводит к нарушению функции клеток, воспалению и сосудистым повреждениям. Последствия активации протеинкиназы C и NF-κB включают снижение продукции оксида азота, повышение уровня эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена-1; нарушается кровоток, и возникает окклюзия капилляров [19].

**ДПН характеризуются** диффузным поражением нервных волокон, входящих в состав разных нервов; могут быть поражены тонкие, толстые волокна или те и другие, что и определяет особенности клинической картины. Как правило, симптоматика ДПН чаще начинается с дистальных отделов нижних конечностей, иннервируемых наиболее длинными волокнами, и затем, по мере вовлечения все более коротких волокон, распространяется и в проксимальном направлении [7, 9]. Поражение тонких сенсорных нервных волокон проявляется снижением или потерей температурной, болевой чувствительности. Дегенеративные изменения толстых сенсорных нервных волокон ведут к нарушению вибрационной и проприоцептивной чувствительности. Наблюдаются ослабление глубоких сухожильных рефлексов и замедление скорости

распространения возбуждения. При поражении моторных нервов характерны атрофия мелких мышц стопы, нарушение тонуса сгибателей и разгибателей пальцев, атрофия межкостных мышц, что приводит к развитию деформации пальцев стопы [11]. Клинические проявления ДПН делятся на так называемые негативные и позитивные симптомы, среди них более опасными являются последние (табл. 2).

Особенностью ДПН является частое наличие болевого синдрома – невропатической боли [19].

Нельзя переоценить **значимость раннего обнаружения и лечения хронических осложнений СД** [5, 10, 14]. Известно, что ДПН становится основой развития 75% случаев синдрома диабетической стопы, угрожающие проявления которого – язвенно-некротические процессы, а наиболее тяжелое последствие – ампутация конечности, которые в 1/2 случаев возможно предотвратить [2, 3]. Клинические проявления ДПН возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД типа 1 (СД 1). В отличие от СД 1, которому присущи яркие первые клинические симптомы, гипергликемия при СД 2 длительное время может никак клинически не проявляться и существовать

Таблица 2. Позитивные и негативные симптомы ДПН

Симптомы	Клинические проявления
Позитивные	Постоянная тупая или жгучая боль
	Болезненные парестезии (дисестезии)
	Вызванная боль (гипералгезия, аллодиния)
Негативные	Пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль
	Гипоалгезия, аналгезия
	Гипестезия, анестезия
	Снижение вибрационной, температурной чувствительности и чувства давления
	Уменьшение глубоких рефлексов

Таблица 3. Диагностические критерии СД и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999–2013) [1]

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	цельная капиллярная кровь	венозная плазма
<i>Норма</i>		
Натощак*	<5,6	<6,1
Через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
<b>СД</b>		
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥11,1	≥11,1
Или случайное определение**	≥11,1	≥11,1
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>		
Натощак (если определяется)	<6,1	<7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>		
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
Через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8

Примечание. ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; \*«натощак» означает уровень глюкозы утром после предварительного голодания не менее 8 ч и не более 14 ч; \*\* измерение уровня глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

**Таблица 4. Уровень HbA<sub>1c</sub> в диагностике нарушений углеводного обмена**

Уровень HbA <sub>1c</sub> , %	Характеристика состояния
<5,7	Норма
5,7–6,4	Высокий риск СД
≥6,5	СД

годы до установления диагноза. Именно поэтому к данному времени у 1/2 больных уже обнаруживаются разные тяжелые диабетические осложнения, включая ДПН. В частности, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что к моменту обнаружения СД 2 осложнения заболевания уже присутствуют: у 30% пациентов – поражение артерий нижних конечностей; у 15% – ретинопатия; у 15% – нейропатия; у 30% – микроальбуминурия; у 5–10% – протеинурия; у 1% – хроническая почечная недостаточность (ХПН). Исходя из сказанного, несомненно, важно активное выявление СД 2 [28]. В настоящее время окончательный диагноз СД 2 уточняется рядом лабораторных исследований, основанных на диагностических критериях Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1999–2006 гг.); табл. 3.

С 2011 г. для диагностики СД 2 одобрено использование уровня гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) – интегрального показателя, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 мес (табл. 4).

### Подходы к терапии ДПН

*Важным аспектом терапии любого диабетического осложнения, в том числе и ДПН, являются достижение и длительное поддержание близкого к нормальному уровня гликемии, позволяющие уменьшить риск развития и прогрессирования осложнений СД [6, 12, 14].* Доказательства, полученные в крупных клинических исследованиях, четко демонстрируют, что достижение эффективного контроля гликемии предотвращает или значительно снижает риск развития и прогрессирования хронических осложнений у пациентов с СД [5, 10].

Медикаментозное снижение гипергликемии достигается назначением сахароснижающих препаратов, которое ориентировано на достижение индивидуальных целевых метаболических показателей. Достижение и длительное поддержание гликемического контроля по-прежнему остается нелегкой задачей, несмотря на доступность большого количества сахароснижающих препаратов. Неинсулиновые сахароснижающие средства включают несколько основных групп: метформин, препараты сульфонилмочевин, тиазолидиндионы, инкретиномиметики, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа, ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа с разным сахароснижающим потенциалом.

При выборе индивидуальных целей терапии следует учитывать возраст пациента, ожидаемую продолжительность жизни (ОПЖ), наличие тяжелых осложнений и риск тяжелой гипогликемии (табл. 5) [1].

Мультифакторный характер патогенеза ДПН определяет разные подходы к лечению, которые включают фармакологические воздействия, направленные на улучшение метаболических процессов в нервной ткани, ибо в механизмах развития ДПН иницирующая роль принадлежит именно метаболическим нарушениям [2, 4, 9]. Терапия ме-

таболического характера призвана устранить последствия повреждающего действия на разные отделы нервной системы при ДПН [12, 15]. В этом отношении витамины группы В, используемые длительно в клинической практике, нивелируют отрицательные последствия влияния хронической гипергликемии и других патологических сдвигов на нервную ткань и применяются в терапии ДПН [9, 11, 26].

Известно, что физиологической функции основных витаминов группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) свойственно взаимопотенцирование эффектов друг друга, что учитывается при их совместном применении [23]. Для коррекции метаболических нарушений в нервной ткани при ДПН применяется Нейромультивит® – сбалансированный витаминный комплекс, основные действующие вещества которого – тиамин гидрохлорид (витамин В<sub>1</sub>) 100 мг, пиридоксин гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) 200 мг и цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) 0,2 мг. Показаниями для назначения Нейромультивита, учитывая его нейротропные метаболические эффекты, являются полинейропатии разного генеза, в том числе ДПН, при которой препарат применяется в составе комплексной терапии. Нейромультивит® рекомендуется применять после еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды, по 1 таблетке 1–3 раза в сутки. Несомненным преимуществом является удобство применения лекарственной формы Нейромультивита, что обусловлено отсутствием необходимости парентерального введения.

В целом витамины группы В отличают полимодальное нейротропное действие, способность улучшать регенерацию нервов, что дополняет анальгетический лечебный эффект. Напомним, что, имея множество функций в организме, витамины группы В особенно необходимы для нормального функционирования нервной системы [22, 26]. Остановимся на отдельных компонентах Нейромультивита.

Дефицит тиамина сопутствует патогенезу ДПН [4, 20]. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) является водорастворимым витамином, среди пищевых продуктов им особенно богаты мясо, печень, яйца, бобовые, дрожжи и цельные зерна. Следует учитывать, что в случае тепловой обработки пищи витамин В<sub>1</sub> быстро разрушается. Тиамин участвует в метаболизме углеводов, нуклеиновых кислот, белков, жиров, особенно незаменим в функционировании нейронов, активно участвует в процессах проведения нервного возбуждения [20, 27]. В нервной ткани при дефиците тиамина происходит подавление активности фермента транскетолазы, имеющего ключевую роль в метаболизме углеводов, нарушении функции митохондрий со снижением потребления кислорода; наблюдаются дегенеративные изменения нервов [26, 27]. Известно, что при поступлении тиамина в клетки в несколько раз возрастает активность фермента транскетолазы, которая снижена у больных СД. Напомним, что путем фосфорилирования витамина В<sub>1</sub> образуется активный метаболит бенфотиамина – тиаминпирофосфат, который активирует транскетолазу – фермент, лимитирующий скорость реакций пентозофосфатного пути обмена глюкозы и обеспечивающий утилизацию промежуточных продуктов гликолиза [4, 26]. В результате блокируются основные пути гипергликемического повреждения тканей (полиоловый, гексозаминовый путь, путь протеинкиназы С), также уменьшается образование КПП, формирующих патологические изменения клеточных структур и сосудистой стенки. Активацию этих патологических мета-

**Таблица 5. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA<sub>1c</sub> [1]**

Наличие тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	Целевые показатели HbA <sub>1c</sub>		
	Возраст		
	Молодой, %	Средний, %	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет, %
Нет	<6,5	<7,0	<7,5
Да	<7,0	<7,5	<8,0

болических сдвигов можно предотвратить, стимулируя под воздействием тиамин пентозофосфатный путь, который поставляет рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и НАДФ, необходимых в процессах восстановления нервной ткани [4, 15].

Другой важный витамин, необходимый для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы, – это витамин В<sub>6</sub> (пиридоксин). Его пищевыми источниками являются злаковые, бобовые, дрожжи, молоко, мясо и другие продукты. Пиридоксин выступает как кофактор многочисленных ферментов, действующих в нервной ткани. Стоит отметить, что благодаря своей способности регулировать обмен аминокислот витамин В<sub>6</sub> влияет на структурно-функциональное состояние нервной ткани, обеспечивает синаптическую передачу за счет участия в синтезе ключевых нейромедиаторов. Витамин В<sub>6</sub> способствует ускорению регенерации периферических нервов, поскольку активизирует синтез миелиновой оболочки нервов и транспортных белков в осевых цилиндрах нервных волокон [16]. Интересно, что пиридоксин играет ведущую роль в продукции нейромедиаторов, задействованных в антиноцицептивной системе, – норадреналина и серотонина, во многом ответственных за формирование чувства эйфории, благополучия и хорошего настроения [11]. Немаловажно, что витамин В<sub>6</sub> увеличивает внутриклеточные запасы магния, имеющего значение в метаболических процессах и деятельности нервной системы в целом.

Основные пищевые источники витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин) – это исключительно продукты животного происхождения: яичный желток, мясо, печень, почки и рыба. Витамин В<sub>12</sub> участвует в ряде жизненно важных биохимических реакций – переносе метильных групп, синтезе нуклеиновых кислот, белка, обмене аминокислот, углеводов и жиров, а также в биохимических процессах, обеспечивающих нормальный синтез миелина и гемопоез. Коферментные формы цианокобаламина – метилкобаламин и аденозилкобаламин – необходимы для репликации и роста клеток, в том числе нервных клеток [17, 22, 24]. Среди нейротропных эффектов наиболее значима способность витамина В<sub>12</sub> восстанавливать структуру миелиновой оболочки. Это свойство витамина В<sub>12</sub> имеет особое значение для пациентов с СД, у которых поражение нервной системы характеризуется истончением нервных волокон, нарушением структуры миелиновой оболочки нервов [7, 11, 24]. Следует отметить способность цианокобаламина ускорять регенерацию нервов и уменьшать нейропатическую боль вследствие антиноцицептивного действия на болевые рецепторные окончания [24, 25].

Дефицит витамина В<sub>12</sub>, нередко наблюдающийся при СД, может вызываться рядом факторов, среди которых наиболее частые: снижение потребления витамина с пищей и синдром мальабсорбции [17, 22]. В настоящее время активно дискутируется вопрос о возможном влиянии сахароснижающего препарата метформина на процессы всасывания В<sub>12</sub> в кишечном тракте [17, 18]. Существует мнение, что метформин вызывает мальабсорбцию витамина В<sub>12</sub>, которая может повысить риск развития дефицита витамина В<sub>12</sub> с последующими негативными последствиями для нервной и сердечно-сосудистой системы [22]. Применение метформина может приводить к снижению концентрации В<sub>12</sub> в крови. Интересные результаты получены в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании J.de Jager с участием 390 больных СД 2, получавших инсулинотерапию [6]. В исследовании изучали влияние 52-недельной терапии метформином на развитие дефицита В<sub>12</sub> (менее 150 пмоль/л) и снижение концентрации (в диапазоне 150–220 пмоль/л); средняя доза метформина составила 2050 мг/сут. На I этапе лечения (за 12 нед до периода рандомизации) все больные получали только инсулин, сопутствующее лечение было пре-

кращено. На II этапе участники были рандомизированы на две группы: метформина и плацебо с продолжением инсулинотерапии; III этап – долгосрочная фаза лечения (4,3 года). Результаты исследования показали, что по сравнению с плацебо лечение метформином было ассоциировано со снижением на 19% концентрации витамина В<sub>12</sub> ( $p < 0,001$ ), причем после поправки полученных результатов на возраст, пол, длительность СД, курение, дозы получаемого инсулина, предшествующее лечение метформином, индекс массы тела различия были статистически значимы.

L.Reinstatler и соавт. проанализировали результаты обследования лиц старше 50 лет с СД 2 ( $n=1621$ ) и без СД 2 ( $n=6867$ ), которые ранее приняли участие в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) в период с 1999 по 2006 г. [18]. Проведенный анализ выявил наличие дефицита В<sub>12</sub> у 5,8% лиц с СД, применявших метформин, по сравнению с 2,4% пациентов, не получавших этот препарат ( $p=0,0026$ ) и 3,3% лиц без СД 2 ( $p=0,0002$ ); применение метформина ассоциировалось с дефицитом витамина В<sub>12</sub> (отношение шансов 2,92 при 95% доверительном интервале 1,26–6,78).

Важно подчеркнуть, что дефицит В<sub>12</sub> сопровождается гипергомоцистеинемией, которая оказывает потенциально токсические эффекты на нейроны и сосудистый эндотелий, способствует сердечно-сосудистым заболеваниям [22].

Итак, витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>) оказывают многочисленные благоприятные эффекты на поврежденные нервной ткани, собственные ДПН, что в целом способствует ускорению регенерации поврежденных нервов, восстановлению структуры миелиновой оболочки и нервной проводимости. Учитывая взаимодополняющее и взаимопотенцирующее действие каждого из витаминов группы В, оптимальным является применение не монопрепаратов, а комбинаций, содержащих каждый из них – и тиамин (В<sub>1</sub>), и пиридоксин (В<sub>6</sub>), и цианокобаламин (В<sub>12</sub>). В этом смысле препарат Нейромультивит® является хорошим примером такого препарата. Нейромультивит® относится к высокодозной комбинации витаминов, поэтому у пациентов, страдающих ДПН, сопровождающейся дефицитом витаминов группы В, его применение может быть эффективным.

Следует дополнить, что именно в больших дозах витамины группы В обладают анальгезирующими свойствами, способствуют усилению кровотока и уменьшению нейропатической боли, что следует учитывать при выборе лекарственного средства.

#### Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-й выпуск. М., 2015. / Algorithmu spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoii. 7-i vypusk. M., 2015. [in Russian]
2. Boulton AJM, Vileikyte L, Ragnarson-Tennwall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005a; 366: 1719–24.
3. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC et al. Diabetic neuropathy. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005b; 28: 956–62.
4. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. *Diabetes* 2005; 54: 1615–25.

5. DCCT: The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
6. De Jager J, Kooy A, Leher P. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c2181>.
7. Dejgaard A. Pathophysiology and treatment of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15: 97–112.
8. Happich M, John J, Stamenitis S et al. The quality of life and economic burden of neuropathy in diabetic patients in Germany in 2002 – results from the Diabetic Microvascular Complications (DIMICO) study. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 223–30.
9. Harati Y. Diabetes and the nervous system. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25 (2): 325–59.
10. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.
11. Kempner P (ed). Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Budapest: Springer Scientific Publisher, 2002.
12. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord* 2013; 12. <http://www.jdmsonline.com/content/12/1/17>
13. Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin B<sub>12</sub> supplementation may become mandatory with longterm metformin use. *J Young Pharm* 2010; 2: 428–9.
14. Marshall S, Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *Brit Med J* 2006; 333: 475–80.
15. McCandless DW. Thiamine Deficiency and Associated Clinical Disorders. Humana Press 2009.
16. Mooney S, Leuendorf J-E, Hendrickson C, Hellmann H. Vitamin B<sub>6</sub>: A Long Known Compound of Surprising Complexity Molecules 2009; 14: 329–51.
17. Pflipsen M, Oh R, Saguil A et al. The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med* 2009; 22 (5): 528–34. Doi: 10.3122/jabfm.2009.05.090044. Erratum in: *J Am Board Fam Med* 2010; 23 (5): 695.
18. Reinstatler L, Qi YP, Williamson R, Garn JV et al. Association of Biochemical B<sub>12</sub> Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B<sub>12</sub> Supplements. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 327–33. Doi: 10.2337/dc11-1582.
19. Said G. Diabetic Neuropathy. *A Review Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3 (6): 331–40.
20. Saito N, Kimura M, Kuchiba A, Itokawa Y. Blood thiamine levels in outpatients with diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol* 1987; 33 (6): 421–31.
21. Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews* 1999; 7: 245–52.
22. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) metabolism: emerging concept in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2007; 21: 113–30.
23. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrin Diabetes* 1996; 104: 311–6.
24. Sun Y, Lai M, Lu C. Effectiveness of Vitamin B<sub>12</sub> on Diabetic Neuropathy: Systematic Review of Clinical Controlled Trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14: 48–54.
25. Talaei A, Siavash M, Majidi H, Chehrei A. Vitamin B<sub>12</sub> may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60: 71–6.
26. Thornalley PJ. The potential role of thiamine (vitamin B<sub>1</sub>) in diabetic complications. *Curr Diabetes Rev* 2005; 1: 287–98.
27. Thornalley PJ, Babaei-Jadidi R, Al Ali H et al. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2164–70.
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бирюкова Елена Валерьевна** – д-р мед. наук, проф. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: [lena@obsudim.ru](mailto:lena@obsudim.ru)  
**Ягубова Тамилла Расимовна** – ординатор каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова