

Кардиальная автономная невропатия

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.А. БЕЛЯЕВ¹, О.В. КОТОВА², Е.С. АКАРАЧКОВА²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, г. Москва, Б. Суваревская пл., д. 3, стр. 21

² Международное общество «Стресс под контролем»: 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40

Информация об авторах:

Беляев Антон Андреевич – младший научный сотрудник отделения неотложной сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Котова Ольга Владимировна – к.м.н., врач-невролог, вице-президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (985) 743-45-76; e-mail: o_l_kotova@mail.ru

Акарачкова Елена Сергеевна – д.м.н., врач-невролог, президент международного общества «Стресс под контролем»; тел.: +7 (985) 743-45-76

РЕЗЮМЕ

Кардиальная автономная невропатия (КАН) является распространенным и недостаточно диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). Обычно это связано с тем, что заболевание протекает бессимптомно до самых поздних стадий. Воздействие КАН на пациентов с СД может быть губительным, потому что КАН связана с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническим заболеванием почек. Распространенность КАН: 17–66% у пациентов с СД 1-го типа и 31–73% у пациентов с СД 2-го типа. Ключевыми моментами в патогенезе невропатий при СД, и в частности КАН, являются гипергликемия, аутоиммунная реакция, генетические факторы, обструктивное апноэ во сне, воспаление. Рассмотрены клинические проявления КАН и факторы риска развития КАН у пациентов с СД. Ранняя диагностика КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, поскольку есть предположение, что денервация сердечно-сосудистой системы может быть обратимой, если диагностируется вскоре после ее начала. В лечении КАН используют антиоксидантную, вазоактивную и витаминотерапию. Сделан акцент на применении инъекционной формы Нейромультивита.

Ключевые слова: кардиальная автономная невропатия, эпидемиология, факторы риска, клиника КАН, лечение КАН, витамины группы В, Нейромультивит

Для цитирования: Беляев А.А., Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная невропатия у больных сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019; 1: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cardiac autonomic neuropathy

IN DIABETIC PATIENTS

Anton A. BELYAEV¹, Olga V. COTOVA², Elena S. ACARACHKOVA²

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky of the Department of Healthcare of Moscow»: 129090, Russia, Moscow, B. Sukharevskaya Square, 3, b. 21

² International Society «Stress under Control»: 115573, Russia, Moscow, Musi Dzhaliya Street, 40

Author credentials:

Belyaev Anton Andreyevich – junior researcher of the Department of Emergency Vascular Surgery of the State Budget Institution of Public Health of Moscow «Research Institute of Urgent Care named after N.V. Sklifosovsky of the Moscow Department of Healthcare».

Kotova Olga Vladimirovna – Candidate of medical sciences, neurologist, vice-president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76; e-mail: o_l_kotova@mail.ru

Akarachkova Elena Sergeevna – Dr. of Sci. (Med), neurologist, president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76

ABSTRACT

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a common and insufficiently diagnosed complication of diabetes mellitus. This is usually due to the fact that the disease runs asymptotically until the very late stages. The impact of CAN on patients with diabetes can be devastating, because CAN is associated with increased mortality, cardiovascular disease, chronic kidney disease. CAN prevalence: 17-66% in patients with type 1 diabetes and 31-73% in patients with type 2 diabetes. Hyperglycemia, autoimmune reaction, genetic factors, obstructive sleep apnea, and inflammation are the key points in the pathogenesis of neuropathies in diabetes, in particular, CAN. Clinical manifestations of CAN and risk factors of CAN development in patients with diabetes are considered. Early diagnosis of CAN is of vital importance for the success of therapy, as there is an assumption that denervation of cardiovascular system may be reversible if diagnosed soon after its beginning. Antioxidant, vasoactive and vitamin therapy is used in the treatment of CAN. Emphasis is placed on the use of the injection form of Neuromultivitis.

Keywords: cardiac autonomic neuropathy, epidemiology, risk factors, CAN clinic, CAN treatment, B vitamins, Neuromultivitis

For citing: Belyaev A.A., Cotova O.V., Acarachkova E.S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 1: 52-56. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-1-52-56>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Кардиальная автономная невропатия (КАН) является распространенным и часто недостаточно диагностируемым осложнением сахарного диабета (СД). КАН ассоциируется с повышенной смертностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хроническим заболеванием почек у пациентов с СД, но, несмотря на эти неблагоприятные последствия, КАН часто остается нераспознанной в течение длительного периода. Обычно это связано с тем, что заболевание протекает бессимптомно до самых поздних стадий.

Сахарный диабет (СД) – это глобальная проблема, которая, как считается, затрагивает 415 млн человек во всем мире. Причем еще 318 млн страдают от снижения толерантности к глюкозе и подвержены повышенному риску развития СД [1]. ССЗ являются основной причиной смертности и заболеваемости у пациентов с СД, а связанные с диабетом микрососудистые осложнения оказывают существенное влияние на заболеваемость и смертность в этой популяции больных [2].

КАН является распространенным нераспознанным осложнением СД [3]. Воздействие КАН на пациентов с СД может быть губительным, т. к. КАН связана с повышенной смертностью, ССЗ, хроническим заболеванием почек [4].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КАН

В нескольких исследованиях изучалась распространенность КАН у пациентов с СД 1-го типа (СД1) и СД 2-го типа (СД2). Эти исследования показали большой разброс распространенности КАН: 17–66% у пациентов с СД1 и 31–73% у пациентов с СД2. Считается, что это происходит из-за расхождений и различий в критериях, используемых для диагностики КАН, исследуемых групп населения и вариаций факторов риска КАН [5].

ФАКТОРЫ РИСКА КАН

КАН имеет несколько факторов риска, общих для других сосудистых осложнений, связанных с диабетом, таких как контроль гликемии, продолжительность диабета и общие факторы риска ССЗ.

Гликемический контроль

Гипергликемия играет важную роль в патогенезе связанных с диабетом микрососудистых осложнений и, следовательно, оказывает неблагоприятное влияние на развитие и прогрессирование КАН [6]. В исследовании DCCT показано 50%-ное снижение частоты КАН в течение 6,5 лет наблюдения в когорте интенсивной терапии. Преимущества интенсивного гликемического контроля во время этого исследования сохранялись в течение по крайней мере 14 лет после окончания исследования. Кроме того, у участников в группе интенсивной терапии, которые были свободны от КАН в конце исследования, было снижение риска возникновения КАН на 31% по сравнению с таковыми в контрольной группе (OR 0,69; 95% CI 0,51–0,93) [7]. Тем не менее у лиц с диагнозом «КАН» в конце исследования наблюдался более высокий

риск развития сердечно-сосудистых событий в период наблюдения, который зависел от предшествующего гликемического контроля [8].

Длительность диабета

Длительность диабета является основным фактором риска развития КАН у пациентов с СД1 и СД2 [7, 9]. Сообщается, что частота возникновения КАН составляет 6 и 2% ежегодно у пациентов с СД1 и СД2 соответственно [5]. Распространенность КАН увеличивается с 9% в конце исследования DCCT до 31% год спустя [8]. Аналогично распространенность КАН увеличилась с 19,8% у пациентов с преддиабетом до 32,2% у пациентов с недавно диагностированным СД2; более высокая распространенность сообщалась у пациентов с СД2 и более длительным течением диабета [10–12]. Распространенность КАН часто выше среди пациентов с СД2 по сравнению с больными СД1, несмотря на более длительную продолжительность диабета у пациентов с СД1, что, вероятно, связано с тем, что пациенты с СД2 более старшего возраста и с большей вероятностью имеют факторы риска ССЗ, чем пациенты с СД1.

Сердечно-сосудистые факторы риска

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, курение, гипертонию и гиперлипидемию, связаны с развитием КАН [13, 14]. В проспективном исследовании осложнений сахарного диабета EURODIAB факторы риска, связанные с развитием КАН, были исследованы в течение 7,3 лет наблюдения у пациентов с СД1. Исследование показало, что систолическое артериальное давление, уровень гликированного гемоглобина и возраст были связаны с более высоким риском развития КАН [14]. В исследовании, где было 2 230 участников с СД2, результаты также свидетельствовали о том, что у пациентов с КАН была более высокая распространенность гипертонии по сравнению с пациентами без КАН (57% против 49%, $p < 0,001$) [15].

Ожирение было связано с КАН наряду с возрастом, постпрандиальной гликемией и диастолическим артериальным давлением [10]. Другое исследование, куда вошли 245 пациентов с СД1 и 151 с СД2, показало, что КАН независимо связана с ожирением ($p = 0,034$), в частности, при СД2 была более высокая распространенность КАН у пациентов с ожирением ($p = 0,033$) [16]. Таким образом, можно предположить, что потеря веса может оказать благоприятное влияние на течение и распространенность КАН [17].

Микрососудистые осложнения

В нескольких исследованиях показано, что микрососудистые осложнения предсказывают развитие КАН. Например, из исследования EURODIAB узнаем, что наличие ретинопатии и альбуминурии было связано с КАН [18]. Большое когортное исследование среди 1 021 пациента с СД2 и КАН показало, что в течение 7,5 лет наблюдения диабетическая ретинопатия (OR 1,513, 95% CI 1,028–2,226; $p = 0,036$) и более высокий уровень микро-

альбинурии (OR 1,515, 95% CI 1,031–2,228; $p = 0,035$) предсказали прогрессирование КАН [19]. Подобные результаты были обнаружены и в недавнем исследовании [20].

Пол

Влияние пола на эпидемиологию КАН является спорным. Исследование ACCORD, в которое было включено более 8 000 пациентов с СД2, показало более высокую распространенность КАН у женщин по сравнению с мужчинами [9]. В другом исследовании отмечается, что среди женщин была выше распространенность КАН, чем у мужчин, но не статистически значимо (65,2% против 34,8%, $p = 0,059$) [21]. Однако другие исследования не показали различий в распространенности КАН среди мужчин и женщин [15, 18, 22].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ КАН

Одним из самых ранних проявлений КАН является бессимптомное нарушение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое в дальнейшем переходит в тахикардию в покое (90–130 уд/мин) [23]. Фиксированный пульс и невосприимчивость ЧСС к дыханию связаны с полной сердечной денервацией и тяжелой КАН [24]. Таким образом, ЧСС в состоянии покоя можно использовать в качестве диагностического и прогностического инструмента у пациентов с СД после исключения других причин тахикардии [5]. Кроме того, специалисты по окончании проведенного среди 11 400 пациентов с СД2 испытания пришли к выводу, что тахикардия в покое связана с повышенным риском смерти и осложнений ССЗ. Однако осталось неясно, был ли этот повышенный риск прямым результатом более высокого ЧСС в состоянии покоя или просто маркером других неблагоприятных факторов, которые могут определять плохой прогноз [25].

Снижение толерантности к физической нагрузке – еще одно клиническое проявление КАН. При этом снижается реакция сердца и артериального давления (АД) на физическую активность, в связи с чем у пациентов с КАН ЧСС нельзя использовать в качестве показателя интенсивности выполнения упражнений [26].

Ортостатическая гипотензия определяется как снижение систолического АД (САД) > 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) > 10 мм рт. ст. после изменения положения тела из положения лежа на спине в положение стоя и считается поздним признаком КАН. Симптомы могут включать в себя слабость, головокружение, а в тяжелых случаях – обмороки [24]. Некоторые лекарства, назначаемые пациентам с диабетом, могут усугубить эти симптомы, включая диуретики, сосудорасширяющие средства, трициклические антидепрессанты и инсулин [27].

Удлинение интервала QT – также частое проявление КАН, с чем часто связана аритмия и внезапная смерть [28].

Среди других проявлений КАН: скрытая ишемия миокарда и ССЗ, кардиомиопатия, осложнения со стороны нижних конечностей, хроническая болезнь почек, анемия.

ПАТОГЕНЕЗ КАН

Патогенез КАН является сложным, многофакторным и все еще обсуждается. Ключевыми моментами в патогенезе невропатий при СД, и в частности КАН, являются гипергликемия, аутоиммунная реакция (аутоиммунная вегетативная ганглионопатия), генетика (несколько генов связаны с развитием и прогрессированием диабетической полинейропатии и КАН), обструктивное апноэ во сне (считается, что оно связано с диабетической полинейропатией у пациентов с СД2), воспаление (которое играет важную роль в патогенезе диабета и связанных с ним микро- и макрососудистых осложнений, а КАН ассоциируется с повышенными уровнями маркеров воспаления) [29–33].

Остановимся на гипергликемии. Кроме традиционных механизмов патологического воздействия гипергликемии при невропатии, показаны и другие, такие как, например, нарушение регенерации нейронов, что было показано в недавних исследованиях, в которых было сделано предположение, что увеличение генерации супероксида в плазме может предсказать снижение функции сердечного нерва и, в частности, может быть основной детерминантой ранней вегетативной дисфункции сердца [34, 35]. При КАН считается, что повышенный уровень активных форм кислорода подавляет синаптическую передачу вегетативных ганглиев, способствуя увеличению риска фатальных аритмий сердца, а также внезапной смерти после инфаркта миокарда [36].

В этиологии диабетической невропатии принимают во внимание неферментативное взаимодействие глюкозы с белками, нуклеотидами и липидами, что приводит к образованию конечных продуктов избыточного гликирования (advanced glycation end products, AGEs), которые принимают участие в нарушении нейрональной интеграции, репаративных механизмов и аксонального транспорта. Главной характеристикой AGEs является их способность взаимодействовать с белками, нарушая структуру, что приводит к функциональным нарушениям (например, в митохондриях, мембранах и компонентах сосудистой стенки). В нервной системе повреждается структура миелина и тубулина. Взаимодействие конечных продуктов гликирования с клеточными рецепторами вызывает активацию прооксидантных и провоспалительных факторов.

В условиях гипергликемии конечные продукты гликирования аккумулируются в периферических нервах, а применение препаратов, способствующих снижению образования AGEs, улучшает нервную проводимость и восстанавливает нейрональное кровоснабжение [37]. Накоплению промежуточных продуктов обмена глюкозы препятствует тиаминзависимый фермент транскетолаза – энзим, редуцирующий пентозофосфатный путь метаболизма глюкозы. Введение тиамина позволяет значительно увеличивать активность этого фермента. Известно, что тиамин ингибирует продукцию AGEs. Это очень важный факт, т. к. у больных СД 1, 2 (примерно у 75%) обнаружено уменьшение содержания тиамина в плазме, что связано с увеличением клиренса тиамина, и

выявлена взаимосвязь его дефицита с развитием диабетических осложнений [38].

Коррекция дефицита тиамин в эксперименте при применении тиамин монофосфата позволяет препятствовать различным биохимическим нарушениям: активации протеинкиназы C, усилению процессов гликирования и развитию окислительного стресса, которые ведут к развитию таких осложнений сахарного диабета, как нефропатия, ретинопатия и нейропатия. Применение витамина B1 позволило улучшить скорость проведения по моторным и сенсорным нервам, уменьшить проявления автономной нейропатии, улучшить кровоснабжение нерва, что зависит от усиления NO-опосредованной эндотелийзависимой вазодилатации (с чем связывают улучшение скорости проведения по нервам) [39].

Таким образом, помимо основной сахароснижающей терапии, целесообразно назначение тиамин-содержащих препаратов пациентам с СД и КАН. Необходимо помнить, что тиамин в малых дозах разрушается ферментами в желудочно-кишечном тракте и, соответственно, плохо усваивается. В то же время его высокие дозировки при пероральном применении могут полностью блокировать механизмы переноса витамина из кишечника в кровь. Следовательно, достаточные концентрации могут быть достигнуты путем парентерального введения, благодаря чему можно добиться усвоения больших доз и достижения необходимой концентрации препарата в крови [40]. Физиологической функцией витаминов B₁ и B₆ является потенцирование действия друг друга, проявляющееся в положительном влиянии на нервную, нервно-мышечную и сердечно-сосудистую системы. Витамин B12 (цианокобаламин) участвует в синтезе миелиновой оболочки, стимулирует гемопоэз, уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением периферической нервной системы, стимулирует нуклеиновый обмен через активацию фолиевой кислоты.

К комбинированным препаратам, включающим витамин B1 (тиамин гидрохлорид 100 мг), B6 (пиридоксин гидрохлорид 100 мг), B12 (цианокобаламин 1 мг) в ампуле на 2 мл, относится Нейромультивит, фармакологические эффекты которого включают нейротрофическое, регенеративное, антиоксидантное, нейромодуляторное, анальгезирующее действие [41].

Сочетание тиамин, пиридоксин и витамин B12 определяет клинические эффекты Нейромультивита, в основе которых лежат следующие механизмы:

- влияние на энергетический и углеводный обмен (тиамин в первую очередь регулирует расщепление глюкозы и участвует в качестве кофермента в окислительных процессах, регулирует протекание пентозофосфатного цикла и синтез нуклеиновых кислот, повышает утилизацию глюкозы тканями),

- влияние на белковый обмен и синтез биогенных аминов и нейротрансмиттеров (фосфорилированная форма витамина B₆ – пиридоксаль-5'-фосфат – кофермент этих реакций),

- одновременное применение высоких доз витаминов группы B способствует регенерации поврежденных нервов (тиамин посредством усиления энергообеспечения в форме АТФ поддерживает аксоплазматический транспорт, пиридоксин участвует в синтезе транспортных белков, а цианокобаламин обеспечивает доставку жирных кислот для клеточных мембран и миелиновой оболочки) [37].

Применение инъекционной формы Нейромультивита позволяет быстро достичь необходимых концентраций тиамин, пиридоксин и цианокобаламин в крови пациента и тем самым обеспечить своевременное редуцирование симптомов полинейропатии путем влияния на патогенетические механизмы [42, 43]. При этом важно, чтобы инъекционные формы витаминов группы B не содержали в составе лидокаин (как в случае с Нейромультивитом), потому что необходимо учитывать безопасность применения таких форм у пожилых пациентов, у больных с кардиологическими заболеваниями, которым лидокаин может быть противопоказан, и возможность аллергических реакций на лидокаин, про которые пациент может не знать.

И в заключение стоит отметить, что ранняя диагностика КАН имеет жизненно важное значение для успеха терапии, поскольку есть предположение, что денервация сердечно-сосудистой системы может быть обратимой, если диагностируется вскоре после ее начала [44]. Целью лечения КАН является контроль симптомов или замедление ее прогрессирования. Современные методы используют комбинацию нефармакологических и фармакологических подходов, включая изменение образа жизни, интенсивный гликемический контроль и лечение основных факторов риска, таких как гиперлипидемия и артериальная гипертензия [45].



Поступила/Received 09.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fisher V.L., Tahrani A.A. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017 Oct 6;10:419-434. doi: 10.2147/DMSO.S129797. eCollection 2017.
2. Domingueti C.P., Dusse L.M., Carvalho M.G., de Sousa L.P., Gomes K.B., Fernandes A.P. Diabetes mellitus: the linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-745.
3. Balcioglu A.S., Mudderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(1):80-91.
4. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-653.
5. Dimitropoulos G., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014;5(1):17-39.
6. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res.* 2010;107(9):1058-1070.
7. Pop-Busui R., Low P.A., Waberski B.H., et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation.* 2009;119(22):2886-2893.
8. Pop-Busui R., Braffett B.H., Zinman B., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and cardiovascular outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

- (DCCT/EDIC) study. *Diabetes Care*. 2017;40(1):94–100.
9. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–441.
 10. Dimova R., Tankova T., Guergeltcheva V., et al. Risk factors for autonomic and somatic nerve dysfunction in different stages of glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):537–543.
 11. Low P.A., Benrud-Larson L.M., Sletten D.M., et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942–2947.
 12. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev*. 1994;10(4):339–383.
 13. Boulton A.J., Vinik A.I., Arezzo J.C., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–962.
 14. Witte D.R., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164–171.
 15. Chung J.O., Park S.Y., Cho D.H., Chung D.J., Chung M.Y. Anemia, bilirubin, and cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(15):e6586.
 16. Valensi P., Pariès J., Attali J.R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients: influence of diabetes duration, obesity, and microangiopathic complications – the French multicenter study. *Metabolism*. 2003;52(7):815–820.
 17. Maser R.E., Lenhard M.J. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(10):5896–5903.
 18. Kempler P., Tesfaye S., Chaturvedi N., et al. Autonomic neuropathy is associated with increased cardiovascular risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabet Med*. 2002;19(11):900–909.
 19. Ko S.H., Park S.A., Cho J.H., et al. Progression of cardiovascular autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2008;31(9):1832–1836.
 20. Huang C.C., Lee J.J., Lin T.K., et al. Diabetic retinopathy is strongly predictive of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6090749.
 21. Tannus L.R., Drummond K.R., Clemente E.L., da Matta M.F., Gomes M.B. Predictors of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:191.
 22. Charles M., Fleischer J., Witte D.R., et al. Impact of early detection and treatment of diabetes on the 6-year prevalence of cardiac autonomic neuropathy in people with screen-detected diabetes: ADDITION-Denmark, a cluster-randomised study. *Diabetologia*. 2013;56(1):101–108.
 23. Vinik A.I., Freeman R., Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 2003;23(4):365–372.
 24. Pop-Busui R. What do we know and we do not know about cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(4):463–478.
 25. Hillis G., Woodward M., Rodgers A., et al. Resting heart rate and the risk of death and cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2012;55(5):1283–1290.
 26. Vinik A.I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007;115(3):387–397.
 27. Kuehl M., Stevens M.J. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(7):405–416.
 28. Ninkovic V.M., Ninkovic S.M., Miloradovic V., et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016;53(5):737–744.
 29. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1–34.
 30. Gibbons C., Centi J., Vernino S., Freeman R. Autoimmune autonomic ganglionopathy with reversible cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2012;69(4):461–466.
 31. Politi C., Ciccacci C., D'Amato C., Novelli G., Borgiani P., Spallone V. Recent advances in exploring the genetic susceptibility to diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;120:198–208.
 32. Tahrani A.A., Ali A., Raymond N.T., et al. Obstructive sleep apnea and diabetic neuropathy: a novel association in patients with type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):434–441.
 33. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4–18.
 34. Ziegler D., Buchholz S., Sohr C., Nourooz-Zadeh J., Roden M. Oxidative stress predicts progression of peripheral and cardiac autonomic nerve dysfunction over 6 years in diabetic patients. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):65–72.
 35. Jaiswal M., Fingerlin T.E., Urbina E.M., et al. Impact of glycemic control on heart rate variability in youth with type 1 diabetes: the SEARCH CVD study. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(12):977–983.
 36. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*. 2016;118(11):1808–1829.
 37. Котова О.В. Диабетическая автономная полиневропатия. *Фарматека*. 2012;6:40–44. [Kotova O.V. Diabetic autonomous polyneuropathy. *Pharmacy [Farmateka]*. 2012;6:40–44].
 38. Thornalley P., 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(10):2164–2170.
 39. Cameron N., Gibson T., Nangle M. Inhibitors of advanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1043:784–92.
 40. Строчков И.А., Ахмеджанова Л.Т., Солоха О.А. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. *PMЖ*. 2009;11:776. [Strokov I.A., Akhmedzhanova L.T., Soloha O.A. Group B vitamins in the treatment of neurological diseases. *RMJ*. 2009;11:776].
 41. Куцемелов И.Б., Беркут О.А., Кушнарева В.В., Постникова А.С. Алгоритмы и клинические рекомендации по использованию препарата Нейромультивит в неврологической практике. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2014;31:2186. [Kutsemelov I.B., Berkut O.A., Kushnareva V.V., Postnikova A.S. Algorithms and clinical recommendations on the use of Neuromultivitis in neurological practice. *RMJ. Medical review [RMJ. Medicinskoe obozrenie]*. 2014;31:2186].
 42. Shipton M.J., Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):145–50. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.
 43. Wang H., Li L., Qin L.L., Song Y., Vidal-Alaball J., Liu T.H. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 15;3.
 44. Howorka K., Pumprika J., Haber P., Koller-Strametz J., Mondrzyk J., Schabmann A. Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res*. 1997;34(1):206–214.
 45. Котова О.В. Диабетическая нейропатия. Применение нейротропных витаминов. *Поликлиника*. 2015;1(2):36–39. [Kotova O.V. Diabetic neuropathy. Application of neurotropic vitamins. *Polyclinic [Poliklinika]*. 2015;1(2):36–39].