

# Сахарный диабет и диабетическая нейропатия – всемирная эпидемия

**А.Л. Вёрткин**, заслуженный деятель наук, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**Г.Ю. Кнорринг**, к.м.н., доц. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**А.Ю. Магомедова**, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

**З.К. Алиев**, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

СД – тяжелое социально значимое хроническое заболевание, приводящее к резкому снижению качества жизни и повышающее общий сосудистый риск. Осложнения СД, среди которых наиболее распространенное – ДН, нередко являются причинами нарушения трудоспособности, ранней инвалидизации и смерти пациентов. ДН – не самостоятельное заболевание, а серьезное осложнение СД и сопутствующих метаболических нарушений. Это подчеркивает важность своевременной диагностики нейропатии и назначения соответствующей терапии. Обязательными становятся контроль уровня глюкозы, улучшение трофики тканей и восстановление поврежденных нервных волокон (ремиелинизация). К основным препаратам этой направленности относят нейротропные витамины группы В, корректоры метаболических нарушений.

Своевременная диагностика и терапия способны улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией. Лечение включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма и трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

**Ключевые слова:** полинейропатия, диабетическая нейропатия, ремиелинизация

## Diabetes mellitus and diabetic neuropathy – a worldwide epidemic

A. L. Vertkin, G. Yu. Knorring, A. Yu. Magomedova, Z. K. Aliev

A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Diabetes mellitus (DM) is a severe socially significant chronic disease that considerably reduces quality of life and increases overall vascular risk. DM complications, with diabetic neuropathy being the most common, often affect work productivity and lead to early disability and death. Diabetic neuropathy is not a separate condition but a serious complication of diabetes mellitus and concomitant metabolic disorders. This highlights the importance of timely detecting neuropathy and starting appropriate treatment. Management strategy's mandatory components include blood glucose monitoring, improving tissue trophic processes, and restoring damaged nerve fibers (remyelination). Main agents that produce these effects include neurotropic B vitamins and medications used to correct metabolic disorders. Timely diagnosis and treatment can improve the quality of life of patients with diabetic polyneuropathy. Treatment includes therapeutic modalities that influence neural trophic signals and different steps of metabolism and contribute to remyelination of damaged nerve fibers.

Keywords: polyneuropathy, diabetic neuropathy, remyelination.

## Сахарный диабет и диабетическая нейропатия – всемирная эпидемия

Сахарный диабет относится к важнейшим не только в медицинском, но и социальном плане проблемам здравоохранения. В нашей стране, согласно последним данным исследования NATION (Дедов И.И. и соавт., 2016) им страдает не менее 12 млн чел., из которых около половины не знает о своем заболевании! В эту категорию можно смело относить и порядка 20 млн человек с предиабетом (рис. 1) [7].

Важно не только общее число больных, но и стремительный рост их числа, причем как в развитых, так и развивающихся странах, носящий характер эпидемии. Прогнозы ВОЗ и Всемирной Диабетической Федерации (IDF) предрекают удвоение числа больных к 2040-му году (рис. 2.)

**Исследование NATION<sup>®</sup>:  
распространенность предиабета  
в России – 19,3%, что составляет  
20,7 млн человек.**

**Всего обследовано  
26 620 человек**

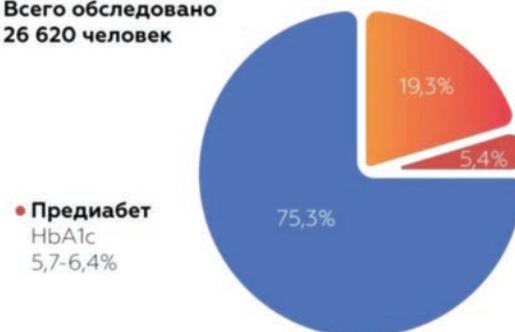


Рис. 1. Основные результаты исследования NATION

**Расчитанное число людей с СД в мире и по регионам на 2015 и 2140 годы (возраст от 20 до 79 лет)**

Estimated number of people with diabetes worldwide and per region in 2015 and 2040 (20-79 years)

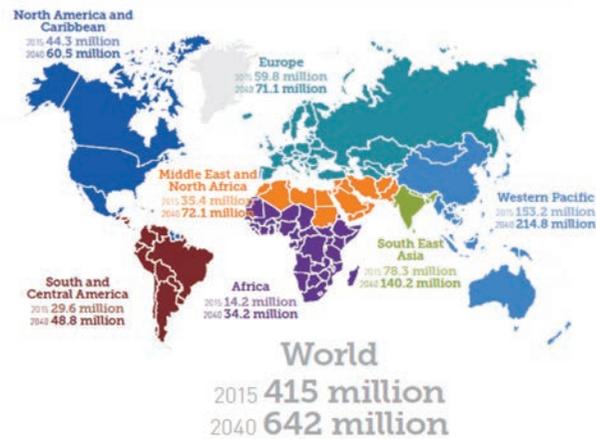


Рис. 2. Расчитанное число людей с СД в мире и по регионам на 2015 и 2140 годы (возраст от 20 до 79 лет) — прогноз ВОЗ и IDF

ООН также признала огромную значимость диабета и в своей Резолюции 61/225 от 20 декабря 2006 отмечено: «Необходимо признать сахарный диабет неинфекционной эпидемией, поражающей население во всех странах мира и заболеванием, представляющим не меньшую угрозу для жизни человека, чем такая инфекционная эпидемия как ВИЧ/СПИД».

При этом Россия находится на печальном 5 месте среди всех стран мира по числу людей с СД (рис. 3).

Основной причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД2 являются сердечно-сосудистые нарушения — инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт [19]. Именно поэтому сегодня СД относят к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) [19]. При СД2 частота развития сердечно-сосудистой патологии в 3–4 раза выше по сравнению с лицами, им не страдающими [1]. Риск сердечно-сосудистой смертности у больных СД2 без ИБС идентичен таковому у лиц, перенесших инфаркт миокарда, но не имеющих нарушений углеводного обмена. По данным Государственного регистра больных СД в Российской Федерации, смертность среди них от инфаркта миокарда и сердечной недостаточности составляет около 60% [11].

Гипергликемия и сопутствующие патофизиологические нарушения формируют т.н. «зловещий октет» (Мкртумян А.М., 2015). (рис. 4)

Наибольшее значение имеет клиническое понимание патогенеза развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений, составляющих, по разным данным, от 20% до 40% случаев коморбидности [3–5, 12, 15].

Диабет опасен не только самой гипергликемией, сколько генерализованным патологическим процессом, множественностью осложнений, поражающих практически все органы человеческого организма. Сегодня мы уделим внимание микрососудистым осложнениям, не менее значимым, чем макрососудистые.

**Всемирная статистика по диабету, IDF 2015**

Top ten countries/territories for number of adults with diabetes

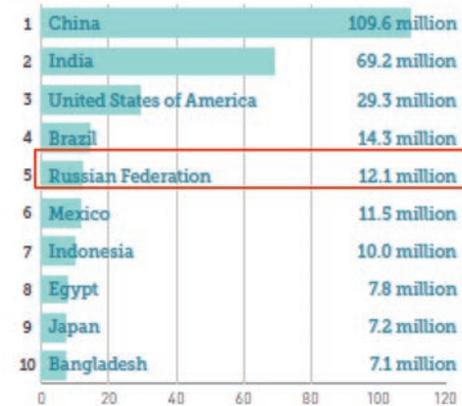


Рис. 3. Число больных диабетом в разных странах (ТОП-10 по числу больных)

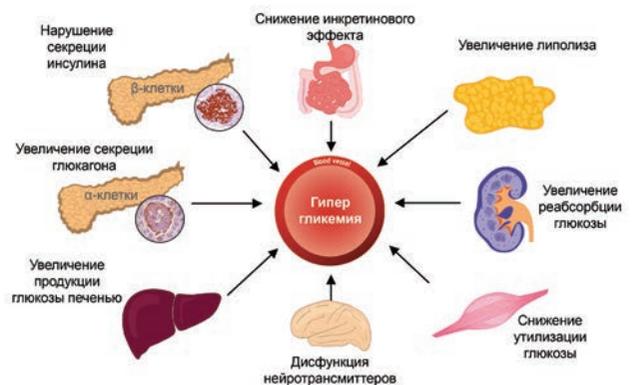


Рис. 4. Ключевые точки влияния гипергликемии (адаптировано из: DeFronzo RA. Diabetes 2009;58:773–95)

**Ретинопатия:**

Ведущая причина слепоты у взрослых. В первые 4 года после манифестации СД развивается достаточно медленно. На 5-м году отмечается у 1 из 100 больных, через 10 лет — у 11 из 100, после 15 лет почти у 100%.

**Нефропатия:**

Риск постоянной протеинурии в течение первых 15 лет у 40–50% при СД типа 1, у 20–30% при СД типа 2.

**Нейропатия:**

60–70% диабетиков имеют поражение нервной системы. Снижение вибрационной чувствительности у 12% при диагностике СД, особенно типа 2, у 50% через 25 лет.

Известно, что каждый 6-й слепой в мире обязан слепотой именно диабету, как и каждый седьмой пациент, потерявший конечность; каждый пятый больной, перенесший аорто-коронарное шунтирование или стентирование коронарных сосудов и каждый третий пациент на гемодиализе. Без счета в этой трагичной когорте — инфекционные поражения, фурункулы, пролежни и тому подобное. Одним из самых частых

осложнений сахарного диабета обоих типов является диабетическая полинейропатия [13, 22].

По данным различных авторов, частота полинейропатии составляет от 15 до 100 % и прогрессивно нарастает по мере увеличения длительности и степени тяжести диабета, а также зависит от методов диагностики [2, 6, 18]. После внедрения электрофизиологических методов исследования частота выявления различных вариантов нейропатии составила уже 70–90%, причем к моменту постановки диагноза диабета у четверти больных уже имеются клинические проявления нейропатии, что объясняется длительной доклинической фазой. Частота поражений нервной системы при диабете напрямую связана с длительностью заболевания, степенью тяжести и возрастом больных, хотя и у 20% детей и 70% подростков с диабетом также выявляются признаки полинейропатии [2].

Диабетическая нейропатия (ДН) – термин, обозначающий патологию нервной системы в клинической или субклинической стадии, которая наблюдается при СД в отсутствие других причин ее развития. ДН – наиболее распространенное осложнение СД, это комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД (рис. 5) [6, 14].

Поражение сенсорных «толстых» волокон приводит к развитию сенсорной безболевого формы ДН: сенситивной атаксии, нарушениям тактильной и вибрационной чувствительности, снижению рефлексов, формированию артропатий и трофических нарушений.

Поражение сенсорных тонких волокон вызывает к сенсорную болевую форму нейропатии (нейропатическая боль), которая характеризуется жгучей болью в стопах, усиливающейся по ночам, парестезиями и гипестезиями типа «носки».

Наконец, нечастое, к счастью, поражение вегетативных волокон опосредует развитие вегетативной (автономной) полинейропатии с развитием ортостатической гипотензии, тахикардия в покое, гастропареза, дизурии, гипогидроза, импотенции и ряда других симптомов.

При этом следует подчеркнуть, что жалобы, характерные для нейропатии, отмечаются только у половины пациентов, а у остальных больных она протекает бессимптомно [13].

Диагноз ДН ставится при исключении других причин поражения нервной системы (прежде всего недостаточности витамина В12, гипотиреоза, почечной недостаточности).

Патогенез нейропатии – результат сложного взаимодействия метаболических, сосудистых и генетических факторов [10, 12, 15]. Механизмы реакции периферической нервной системы на повреждение бывают нескольких типов: валлеровское перерождение (реакция на пересечение нерва), атрофия и дегенерация аксона (аксонопатия), сегментарная демиелинизация (миелинопатия) при сохранности аксонов, первичное поражение тел нервных клеток (нейронопатия) [3, 12].

Наиболее существенное функциональное проявление демиелинизации – блокада проводимости. В ос-

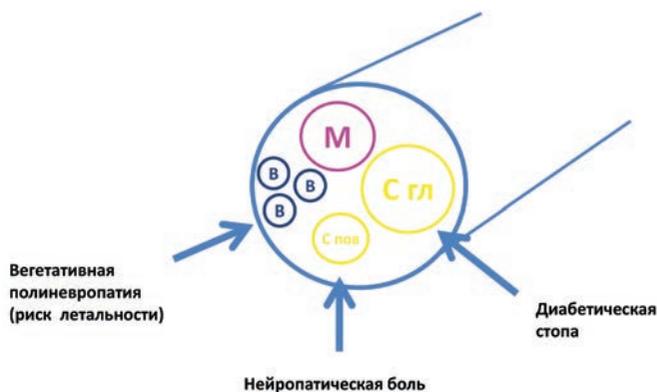


Рис. 5. Значение поражения отдельных волокон нервных стволов в развитии полинейропатии

нове аксонопатии лежат метаболические нарушения в нейронах, ведущие к дистальному распаду аксонов. Клинически это проявляется дистальной симметричной полинейропатией.

Роль гипергликемии в развитии полинейропатии подтверждена в нескольких проспективных мультицентровых исследованиях: DCCT (1993–1995), DEKAN (1995), ALADIN-1, ALADIN-2, ALADIN-3 (1995–2000) и более поздних [16, 18, 21, 23, 26]. На значение гипергликемии указывает то, что частота нейропатии у больных СД1 и СД2 одинакова, хотя патогенез этих форм диабета различен. Клинически выраженная нейропатия чаще встречается у лиц с плохо контролируемым СД. Длительная компенсация СД улучшает течение нейропатии и способствует уменьшению числа случаев этого осложнения [2, 14].

Лечение ДН, в соответствии с современными представлениями, должно отвечать следующим требованиям [12, 18, 21]:

- ✓ иметь патогенетическую направленность;
- ✓ улучшать неврологическую симптоматику;
- ✓ улучшать функцию нерва.

Коррекция гликемии считается важнейшим фактором сдерживания и даже обратного развития ДН [14, 16]. Исследования UKPDS и DCCT доказали зависимость развития осложнений СД от длительности заболевания и компенсации углеводного обмена [16–18].

Вторым направлением терапии ДН является восстановление анатомической и функциональной целостности нервного волокна. Из внедренных в клиническую практику препаратов активно используется α-липоевая кислота, механизм ее действия заключается в подавлении оксидативного стресса [23–25].

Новые перспективы в лечении ДН связаны с разработкой новых лекарственных форм витаминов группы В и их комбинаций с внутриклеточными кофакторами [17]. Ключевой задачей такой терапии является длительное стимулирование ремиелинизации и нивелирование метаболических нарушений. Одним из новых препаратов, удовлетворяющим приведенным требованиям, является препарат Кокарнит.

Никотинамид, кокарбоксилаза, цианокобаламин, динатрия аденозинтрифосфата тригидрат, входящие в состав Кокарнита, оказывают активирующее действие на процессы аэробного окисления глюкозы, а также ре-

гулирующее влияние на процессы  $\beta$ -окисления жирных кислот. Комплекс веществ способствует коррекции метаболических нарушений на местном уровне, а также обеспечивает главное направление терапии полинейропатии – стимуляцию ремиелинизации пораженных нервных волокон.

Класс препаратов	Механизм действия
Коферменты витаминов группы В и ферменты нейронального метаболизма	Ремиелинизация и нивелирование метаболических дисфункций
Витамины группы В	Длительная, базисная стимуляция ремиелинизации

Опыт применения Кокарнита при диабетической полинейропатии охватывает несколько исследований, проведенных в терапевтических, неврологических, эндокринологических клиниках, что еще раз подчеркивает междисциплинарность проблемы ДН, необходимость диалога специалистов и комплексного подхода к терапии.

В исследовании Л. Вуду и соавт. антидиабетическая терапия в сочетании с метаболическим препаратом Кокарнит в виде 9–10 внутримышечных инъекций ежедневно по сравнению со стандартной терапией СД в контрольной группе показала более высокую эффективность и быстроту в лечении нейропатии [5]. У пациентов из основной группы улучшение клинической картины было более явным по сравнению с контролем. Быстрее уменьшились клинические симптомы у пациентов с наименьшей длительностью СД ( $2,3 \pm 0,7$  года). Наблюдался более выраженный и быстрый регресс (уже на 6-й день лечения) чувства онемения и покалывания нижних конечностей. Несколько дольше регрессировали мышечные судороги и ощущение жжения (симптомы сохранялись и на 14-й день лечения).

Комплексная терапия пациентов основной группы привела к более выраженному уменьшению интенсивности боли по сравнению с участниками контрольной группы. Неврологический осмотр показал также более быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности в основной группе. У 11 (24,4%) больных восстановилась мышечная сила и оживился ахиллов рефлекс.

Анальгетический потенциал Кокарнита в лечении диабетической полинейропатии связан с несколькими взаимопотенцирующими механизмами: АТФ участвует в ингибировании боли на сегментарном уровне, вит. В12 способен усиливать опиоидную, норадренергическую и серотонинергическую антиноцицептивную активности, ингибировать синтез и/или блокировать действие воспалительных медиаторов, а также подавлять эктопическую активность в задних рогах спинного мозга (Ших Е.В., 2016, *Jurna I*, 1998., Franca Ds et al, 2001) [8].

Показательны предварительные результаты многоцентрового клинического исследования на базе центров в 10 городах РФ, например, в Казани в исследование включено 30 пациентов с диагнозом: диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия (ДДСП), в возрасте 47–64 лет

( $55,3 \pm 10,8$  лет) и длительностью сахарного диабета от 6 до 20 лет (средняя длит.  $8,0 \pm 5,8$  лет).

Стандартное неврологическое обследование включало в себя опросник *PainDetect*, шкалы TSS, NSS, оценку качества жизни *EuroQol-5D* (*European Quality of Life instrument*); ЭНМГ с анализом проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов; анализ амплитуды и латентности вызванного кожного симпатического потенциала для симпатических волокон (Гехт Б.М., 1980). Все исследования проводились до начала лечения и через две недели после введения последней инъекции Кокарнита.

Результаты выявили положительное влияние на функцию нервных волокон: Амплитуда М-ответа и S-ответа (мВ) при ЭНМГ имела тенденцию к увеличению на фоне применения Кокарнита, причем статистически достоверно на уровне локтевого нерва, нарастала скорость проведения по моторным волокнам (СРВ (м/с)) – достоверно на уровне локтевого и малоберцового нервов, по сенсорным волокнам – с тенденцией к увеличению.

Таким образом, прием Кокарнита способствует улучшению проведения возбуждения по периферическим нервам, повышению функциональной активности иннервируемых ими мышц. На фоне приема препарата наступает стабилизация состояния в нервно-мышечном аппарате нижних конечностей как наиболее чувствительных к метаболическим расстройствам при СД в силу их повышенных физиологических функций. Кокарнит оказывает положительное влияние на функциональное состояние вегетативных волокон периферических нервов, что, по-видимому, обусловлено его разнонаправленным нормализующим действием на энергетический метаболизм и способностью усиливать репаративные процессы [5, 8].

В другом пилотном исследовании, включавшем 31 пациента с СД 2 типа и диабетической полинейропатией, с уровнем гликемии выше целевых значений, колебавшимся от 6,5 до 21,5 ммоль/л, средний возраст пациентов составлял  $64,5 \pm 8,3$  года. Длительность заболевания (СД2): до 5 лет – 7 (22,6%), 5–10 лет – 19 (61,3%), > 10 лет – 5 пациентов (16,1%).

До начала применения Кокарнита в клинической картине преобладали боли нейропатического характера (чаще жжение) и симметричные сенсорные нарушения (онемение, гипестезия), преимущественно в кистях и стопах. Выявлялись нарушения чувствительности в ногах, расстройство чувствительности в исследуемой группе было выраженным и по шкале NSS составило  $8,8 \pm 0,9$  балла. У всех пациентов отмечалось отсутствие ахилловых рефлексов и дистального типа расстройства поверхностных видов (болевой, температурной, тактильной) чувствительности типа «перчаток» и «носок». Также все больные отмечали снижение качества жизни различной степени выраженности (опросник EQ-5D-5L).

На фоне применения Кокарнита отмечено снижение выраженности (суммарного балла) нейропатической симптоматики (с 8,63 до 6,24 балла), интенсивности симптомов по шкале NSS, на фоне хорошей переносимости препарата. После лечения улучшение отметили

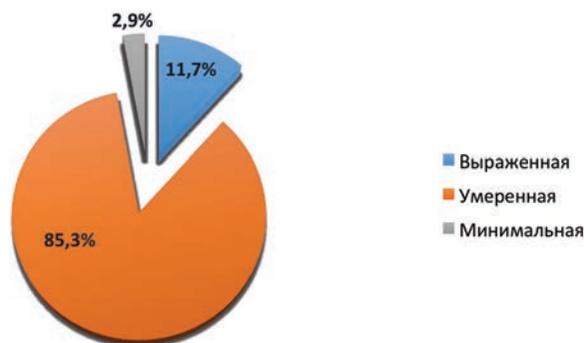
29 (93,5%) больных ДН. Отмечена положительная динамика в виде регресса сенсорных нарушений. Их количественная оценка по шкале TSS снизилась до  $6,74 \pm 0,42$  балла ( $p < 0,05$ ), как и зона чувствительных расстройств. По оценке состояния во время лечения, наиболее высокая эффективность лечения отмечена у пациентов с наименьшей продолжительностью заболевания ( $2,3 \pm 0,7$  года). Повторный неврологический осмотр через 9 дней показал быстрое восстановление тактильной и болевой чувствительности у 40 (88,9%) пациентов.

В исследовании под руководством Мкртумяна А.М., (2016) также продемонстрировано улучшение симптоматики нейропатии (по шкале общего симптоматического счета TSS и шкала невропатических нарушений NIS-LL), и общего самочувствия пациентов (шкала субъективной оценки астенизации MFI – 20). Результат применения Кокарниты авторы оценивают как положительный (рис. 6), что сходно и с результатами других исследований [9].

### Заключение

Сахарный диабет является одной из самых злободневных проблем современной клинической медицины, что связано с эпидемическим ростом заболеваемости, высокой частотой жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации, а также – латентным течением диабета и предшествующих метаболических нарушений. Диабетическая полинейропатия является частым осложнением сахарного диабета, которое приводит к значительной заболеваемости и нарушению качества жизни больных. Ранняя диагностика диабетической нейропатии важна для предупреждения осложнений СД, и должна про-

## Индекс эффективности кокарниты у больных СД 2 типа



Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. и др. 2016

Рис. 6. Суммарная эффективность терапии кокарнитом диабетической нейропатии (оценка исследователей)

водиться терапевтом на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Единственным видом терапии, для которой подтверждена способность снижать частоту и замедлять прогрессирование диабетической полинейропатии, является адекватный контроль уровня гликемии. Лечение невропатической боли может во многом улучшить качество жизни пациентов с диабетической полинейропатией и включает в себя компоненты, действующие на разные этапы метаболизма, трофику нервной ткани, способствующие ремиелинизации поврежденных нервных волокон.

### Литература

- Аметов А. С., Курочкин И. О., Зубков А. А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Рус. мед. журн. 2014. № 13. С. 954–959.
- Балаболкин М. И. Диабетология. М., 2000. 672 с.
- Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В. Коморбидный пациент – герой нашего времени // Доктор.Ру. Спецвыпуск: Амбулаторный прием. 2014. № 5 (9). С. 31–36.
- Вёрткин А. Л., Ховасова Н. О., Наумов А. В., Кнорринг Г. Ю. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного // Доктор.Ру. 2016. № 2 (119). С. 65–69.
- Вуду Л., Парлауц К., Ткаченко О. Эффективность препарата Кокарнит в лечении дистальной полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. URL: [www.worldmedicine.us/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.zaxYRZic.dpuf](http://www.worldmedicine.us/scientific-publications/cocarnit/133.htm#sthash.zaxYRZic.dpuf) (дата обращения – 15.03.2016).
- Дедов И. И., Балаболкин М. И., Мамаева Г. Г., Клебанова Е. М. и др. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. Пособие для врачей. М., 2003. 85 с.
- Дедов И. И., Шестакова М. В., Галстян Г. Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). // Сахарный диабет. 2016; 19(2): 104–112
- Кукес В. Г., Ших Е. В., Петунина Н. А. Кокарнит: анальгетический потенциал в лечении диабетической полинейропатии // Врач; №4, 2016: 20–24
- Литвинченко Л. А., Короленько Г. Г. Использование кокарниты в комплексном лечении диабетической нейропатии. // Медицинские новости. 2009 №3, С. 67–68.
- Мкртумян А. М. Постпрандиальная гипергликемия: ее значение и коррекция // Consilium Medicum. 2002. № 10. С. 534–535.
- Сунцов Ю. И., Дедов И. И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование // Сахарный диабет. 2005. № 2. С. 2–5.
- Фокина А. С., Зилов А. В. Патогенез диабетической нейропатии, подходы к ее лечению // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2013. № 1 (79). С. 100–105.
- Храмлилин В. Н. Диабетическая полинейропатия: грани проблемы // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. 2012. № 7 (75). С. 100–107.
- Ajjan R. A., Grant P. J. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: The role of oral anti-diabetic agents // Diab. Vasc. Dis. Res. 2006. Vol. 3. N 3. P. 147–158.
- Boulton A. J. M., Vinik A. I., Arezzo J. C., Bril V. et al. Diabetic neuropathies. A statement by the American Diabetes Association // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. N 4. P. 956–962.
- DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561–568.
- De Jager J., Kooy A., Leher P., Wulffel M. G. et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 2181.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. 1998. Vol. 352. N 9131. P. 837–853.
- Kannel W. B., McGee D. L., Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study // JAMA. 1979. Vol. 241. N 19. P. 2035–2038.
- Morris N. J., Wang S. L., Stevens L. K., Fuller J. H. et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes // Diabetologia. 2001. Vol. 44. Suppl. 2. P. S14–21.
- Reljanovic M. et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free. Radic. Res., 1999, 31(3), 171–179
- Thomas P. K. Classification of the diabetic neuropathies // Textbook of Diabetic Neuropathy / Ed. by F. A. E. Gries, P. A. Low, D. Ziegler. Stuttgart: Thieme, 2003. P. 175–177.
- Ziegler D., Hanefeld M. et al. Treatment of symptomatic Diabetic Polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid (ALADIN III Study). Diabetes Care, 1999, 22-8: 1296–1301
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K. J., Gries F. A. And the ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. Diabetologia. - 1995. -vol.38. -p. 1425–1433
- Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. N 2. P. 114–121.
- Ziegler D., Schatz H., Conrad F., Gries F. A., Ulrich H., Reichel G. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients (DECAN Study). Diabetes Care. - 1997. -vol.20. -p.369–373