

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ: ЧТО НОВОГО В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (КРАТКИЕ ИТОГОВЫЕ МАТЕРИАЛЫ INTERNATIONAL NEUROPATHY WORKSHOP OF 2009, ТОРОНТО, 2011)

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ВолгГМУ

Нейропатия – одно из самых частых поздних осложнений сахарного диабета (СД), встречающаяся у 50 % пациентов [3].

Диабетическая нейропатия (ДН) – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется прогрессирующим диффузным и/или очаговым поражением периферических нервных волокон [12], междисциплинарная проблема, требующая объединения усилий врача-эндокринолога и кардиолога, невролога, уролога, педиатра, отоларинголога.

Несмотря на то, что попытки создания классификации ДН насчитывают 130-летний период, только 25 лет назад в Сан-Антонио Американской диабетологической ассоциацией и Американской академией неврологов было принято соглашение по классификации форм ДН, оценке степени тяжести [1]. Однако до настоящего времени вопросы особенностей клинического течения, диагностики, лечения различных форм ДН, стандартизации клинических исследований неоднократно обсуждались Американской диабетологической и неврологической ассоциациями, создавались консенсусы, которые были посвящены, прежде всего, вопросам диагностики и лечения диабетической периферической нейропатии [2, 4, 6, 7]. Классификация нейропатии также претерпела некоторые изменения и в настоящее время принято выделять следующие формы ДН [4]:

Генерализованные симметричные полинейропатии:

- сенсомоторная хроническая;
- острая сенсорная;
- автономная нейропатия.

Фокальные и мультифокальные нейропатии:

- краниальная;
- пояснично-грудная радикулонейропатия;
- фокальные тоннельные нейропатии;
- проксимальная моторная нейропатия (амиотрофия); хроническая воспалительная демиелинизирующая нейропатия (*Chronic inflammatory demyelinating neuropathy* – CIDP).

До настоящего времени обсуждается вопрос о целесообразности выделения в группе генерализованных нейропатий двух подгрупп: типичной и атипичной диабетической нейропатии, предполагая, что механизмы формирования поражения нервных волокон при этих вариантах – различны.

Следует отметить, что все вышеперечисленные формы нейропатии могут иметь недиабетический генез. Важность исключения других причин развития диабетической нейропатии была подчеркнута в Рочестерском исследовании, в котором примерно 10 % больных с сахарным диабетом имели нейропатии другой, не связанной с сахарным диабетом, этиологии.

В 2009 году в Торонто была создана международная рабочая группа экспертов *International Neuropathy Workshop of 2009* [8], которая систематизировала данные крупных эпидемиологических исследований, проведенных до 2011 года, рассмотрела наиболее дискуссионные вопросы по оценке критериев диагностики различных форм ДН в клинической практике, а также при проведении научных и клинических исследований, определила возможности лечения с позиций доказательной медицины. Итогом работы согласительной комиссии, стало опубликование в журнале *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* в октябре 2011 года итоговых согласительных заключений по стандартизации методов оценки автономной кардиальной нейропатии, используемых при проведении научных исследований в человеческой популяции, соответствия дефиниций и классификации нейропатии, а также сделаны попытки оценки методов лечения некоторых форм нейропатии (автономной кардиальной, гастроинтестинальной, урогенитальной и судомоторной ДН, лечение нейропатической боли) с позиций доказательной медицины.

Одним из вопросов, поднятых в Торонто, был посвящен обсуждению механизмов возникновения нейропатической боли [10], которая диагностируется у 50 % больных с СД, а также

выработке алгоритма применения фармакологических средств в ее купировании. Присутствие болевых ощущений, по мнению экспертов, значительно ухудшает качество жизни пациентов, способствует возникновению тяжелых депрессий, тревоги, нарушений сна, требует участия в лечении такой категории пациентов не только диабетологов, но и невропатолога, физиотерапевта, психолога и т. д.

В таблице перечислены возможные подходы к лечению больных с ДН и нейропатической болью.

Из предложенного числа медикаментозных средств с доказанной эффективностью, представленных на рисунке 1, только два препарата – дулоксетин и прегабалин, зарегистрированы FDA и Европейским ме-

дицинским агентством для лечения нейропатической боли. А основным патогенетически оправданным и клинически подтвержденным методом лечения и профилактики диабетической полинейропатии является достижение и поддержание оптимального (HbA_{1c} 6,0–7,0 %) гликемического контроля на протяжении 5–10-летнего периода наблюдения.

На рисунке 1 представлен алгоритм лечения нейропатической боли, предложенный согласительной комиссией, Торонто (2011).

Противопоказаниями для назначения ТЦА служит глаукома, ортостатическая гипотензия, сердечно-сосудистые заболевания, головокружения и склонность к падениям; дулоксетин – заболевания печени, прегабалин и габапентин – отечный синдром.

Таблица

Образ жизни, метаболический контроль и возможные фармакологические вмешательства у пациентов с болевыми формами ДН

<ul style="list-style-type: none"> • Контроль гликемии – HbA_{1c} – 6–7 % • Модификация образа жизни (диета, физические упражнения) • Лечение сердечно-сосудистых факторов риска • Трициклические антидепрессанты: <ul style="list-style-type: none"> ✓ амитриптилин 25–75 мг/сутки ✓ имипрамин 25–75 мг/сутки • ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина: <ul style="list-style-type: none"> ✓ дулоксетин 60–120 мг/сутки ✓ венлафаксин 150–225 мг/сутки • антиконвульсанты: <ul style="list-style-type: none"> ✓ габапентин 900–3600 мг/сутки ✓ прегабалин 300–600 мг/сутки ✓ карбамазепин 200–800 мг/сутки ✓ топирамат 25–100 мг/сутки • опиаты: <ul style="list-style-type: none"> ✓ трамадол 200–400 мг/сутки ✓ оксикодон 20–80 мг/сутки ✓ морфина сульфат 20–80 мг/сутки • капсаicin крем 0,075 % аппликации 3–4 раза в сутки



Рис. 1. Алгоритм лечения нейропатической боли

Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) является наиболее частым вариантом автономной дисфункции у больных СД с одной стороны, с другой – наиболее прогностически неблагоприятным, обуславливая высокую общую^а и кардиальную заболеваемость^б и смертность^а у этой категории больных, являясь фактором прогрессии диабетической нефропатии^с. Анализ проведенных эпидемиологических исследований свидетельствует о наличии КАН у 16,6–20 % больных с СД [5]. Частота встречаемости этого осложнения возрастает с возрастом пациента и длительностью заболевания, в основном у больных СД 2-го типа.

К факторам риска развития КАН и прогноза тяжести течения относят возраст больного, длительность заболевания, отсутствие стойкой компенсации нарушений углеводного обмена, наличие периферической полинейропатии, ретинопатии, микроальбуминурии, нефропатии и почечной недостаточности, артериальную гипертензию и дислипидемию (класс доказательности I и II).

Факторами риска развития КАН для больных СД 1-го типа является неадекватный гликемический контроль (класс доказательности I), для больных СД 2-го типа – комбинация артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, и неадекватного гликемического контроля (класс доказательности II).

Скрининг КАН необходимо проводить всем пациентам СД 2-го типа с момента постановки диагноза заболевания, а также через 5 лет после начала СД 1-го типа, особенно при наличии факторов риска (курение, дислипидемия, артериальная гипертензия), микро- и макрососудистых осложнений^б. Обязательному скринингу на КАН должны быть подвержены все пациенты перед проведением плановых полостных операций^с.

К клиническим проявлениям КАН относят тахикардию покоя и фиксированный сердечный ритм, снижение толерантности к физической нагрузке, ортостатическую гипотензию, синдромы ортостатической тахикардии и брадикардии, интраоперационную лабильность кардиоваскулярных параметров, безболевою ишемию миокарда, дисперсию интервала QT. В 2005 году ADA в своих рекомендациях отметила необходимость использования следующих кардиоваскулярных тестов для диагностики КАН: измерение ЧСС в покое; оценка сердечного

ритма при глубоком дыхании; оценка изменения ЧСС при вставании; измерение сердечного ритма в пробе Вальсальвы; изменение систолического артериального давления (САД) в ответ на вставание; реакция со стороны диастолического артериального давления (ДАД) на изометрическую нагрузку^а; оценка QT интервала; спектральный анализ variability сердечного ритма, исследование нейроваскулярного потока. Однако до настоящего времени четкие критерии постановки диагноза КАН не разработаны. Вопросы диагностики и оценки степени тяжести КАН продолжают обсуждаться, что подчеркивается в последнем консенсусе. Так, по мнению экспертов, выявление изменений одного кардиоваскулярного теста свидетельствует о наличии «возможной или ранней» КАН, присутствие нарушений в двух кардиоваскулярных тестах – об «определенной или подтвержденной» КАН, а симптомная или асимптомная ортостатическая гипотензия в сочетании с нарушенными кардиоваскулярными тестами трактуется как «тяжелая, прогрессирующая стадия» КАН, что ассоциируется с прогрессивным ухудшением прогноза для больных СД^б.

В обсуждаемом согласительном документе обсуждается важный вопрос о том, какое практическое значение имеет выявление автономной кардиальной нейропатии у пациента с СД в реальной клинической практике. Во-первых, это позволяет индивидуализировать лечение ортостатической гипотензии, тахикардии, нарушений циркадного ритма артериального давления. Во-вторых, рассчитать риск и разработать меры профилактики гемодинамической нестабильности в операционном и периоперационном периоде при проведении полостных операций. Наконец, разработать индивидуальные программы по увеличению толерантности к физической нагрузке.

Одним из дальнейших направлений в изучении прогностической роли КАН является формирование, по мнению экспертов, специфических для больных СД паттернов стратификационного риска заболеваемости и смертности, внезапной кардиальной смерти, инфаркта миокарда в зависимости от проявлений КАН.

Проведенные исследования DCCT/EDIC показали важную роль достижения гликемического контроля в предупреждении формирования и прогрессирования автономной кардиальной

нейропатии^а. У больных СД 2-го типа лишь мультифакториальная стратегия, включающая изменение образа жизни в сочетании с фармакологической коррекцией гликемии, артериальной гипертензии, дислипидемии и микроальбуминурии способна уменьшить распространенность КАН^в. Стандарт патогенетического лечения в связи с наличием мультифакториального патогенеза ее развития отсутствует, а рекомендуемая терапия носит симптоматический характер:

- Изменение образа жизни (снижение веса при ожирении, аэробные физические нагрузки) рекомендуется всем больным с КАН (класс доказательности I). При лечении тахикардии покоя могут быть использованы кардиоселективные β -блокаторы (класс доказательности I).

- Первым шагом в лечении ортостатической гипотензии должна стать отмена препаратов, усугубляющих ортостатическую гипотензию, влияющих на объем циркулирующей жидкости (класс доказательности I).

- Симптоматическая фармакотерапия ортостатической гипотензии включает использование мидодрина (периферического селективного α 1-адренергического агониста в максимальной суточной дозе 10 мг (разделенных на два-четыре приема)) или 9- α -флуорогидрокортизона (0,05–0,1 мг в сутки начальная доза с постепенной титрацией до 0,1–0,3 мг), возможна комбинация этих препаратов. Мидодрин – единственный препарат, рекомендованный FDA для симптоматического лечения ортостатической гипотензии (класс доказательности I).

Другие формы автономной нейропатии – гастроинтестинальная, пузырная, эректильная дисфункция обсуждались, прежде всего, с позиций возможностей лечебных мероприятий [9].

Даже при бессимптомном течении выявлено, что более 40 % пациентов, страдающих СД, имеют проявления гастроэзофагеального рефлюкса, хотя не у всех имеются очевидные проявления эзофагита. Усилению гастроэзофагеального рефлюкса способствует нарушение опорожнения (парез) желудка, которое может приводить к застою и накоплению в нем желудочного сока, пищи, дуоденального содержимого. Замедление желудочного транзита выявляется у 30–50 % пациентов с СД. Диабетический гастропарез может в значительной степени снижать качество жизни пациента. Кроме желудочного дискомфорта, тошноты, рвоты, снижения массы тела, замедленное опо-

рожнение желудка влияет на вариабельность всасывания глюкозы, что обуславливает трудности контроля гликемии.

Тонкокишечные и толстокишечные моторные нарушения (диарея, запор) могут быть обнаружены более чем у 80 % пациентов с длительным анамнезом СД. Проксимальная тонкокишечная двигательная дисфункция приводит к кишечному застою и увеличивает микробную колонизацию и обозначается как *синдром избыточного бактериального роста (small bowel bacterial overgrowth)*. Избыточный бактериальный рост может протекать с симптомами мальабсорбции, которые развиваются разными путями.

Помимо обязательной оптимизации гликемического контроля у всех пациентов (при наличии выраженных *гастроинтестинальных симптомов* у больных СД 1-го типа целесообразен перевод больного на помповый метод доставки инсулина), необходимо улучшение нутритивного статуса. Пациентам с симптомами эзофагиального рефлюкса показано применение ингибиторов протонной помпы в средних терапевтических дозировках. Обращается внимание на то, что жидкость при приеме препаратов должна использоваться немедленно, с целью профилактики *pill*-индуцированного эзофагита.

При наличии симптомов гастропареза рекомендуется диета с дробным режимом питания и низким содержанием жиров и высоким содержанием клетчатки и жидкости, а также прием прокинетики, включая метоклопрамид, домперидон (который рассматривается препаратом «терапией первой линии» после получения данных о проаритмическом эффекте цизаприда) в общетерапевтических дозах. В качестве прокинетики может быть использован эритромицин, который применяется в начальной суточной дозе 500 мг. В дальнейшем, дозу препарата можно уменьшить до 125 мг, однако его длительное применение может быть ограничено развитием тахифилактического влияния на рецепторы к мотилину, неблагоприятных гастроинтестинальных эффектов и, возможно, повышением риска кардиальной смерти.

Основой лечения синдрома избыточного бактериального роста, выбор и режим дозирования которых определяется необходимостью воздействия как на аэробы, так и на анаэробы.

В рекомендациях обращено внимание на целесообразность диагностики ранних проявлений диабетического гастропареза, так как в большинстве случаев они носят бессимптомный характер. «Золотым стандартом» определения гастропареза остается скинтиграфия или дыхательный тест с ¹³C-ацетат- или октановой кислотой^в. Рентгеноконтрастное исследование не может быть использовано для верификации диагноза ввиду ее неинформативности и является дополнительным методом при диагностике повреждений слизистой или верификации стенозирующих процессов.

Эректильная дисфункция (ЭД) встречается у больных СД намного чаще, чем в общей популяции и варьирует в пределах от 35 до 90 %. Риск развития ЭД у больных СД коррелирует не только с длительностью этого заболевания, но и с выраженностью метаболических нарушений, являясь более высоким у пациентов с неконтролируемой гликемией и гиперлипидемией. Кроме того, факторами риска развития ЭД являются артериальная гипертензия, периферическая нейропатия, ретинопатия, сосудистые заболевания нижних конечностей, нефропатия. ЭД рассматривается как маркер кардиоваскулярного риска, значимый предиктор поражения коронарных сосудов, развития кардиоваскулярных заболеваний и сердечно-сосудистой смертности.

Патогенез ЭД у больных СД в большинстве случаев является смешанным: васкулогенным, нейрогенным и психогенным; зачастую эти механизмы сочетаются, что затрудняет проведение патогенетической терапии.

Ступенчатый алгоритм проводимой терапии был предложен Европейской ассоциацией урологов и представлен на рисунке 2.

• В настоящее время отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие о связи гликемического контроля и выраженности эректильной дисфункции.

• Модификация образа жизни эффективна только у лиц с ожирением.

• Препаратами выбора для пациентов, страдающих ЭД, являются ингибиторы фосфодиэстеразы 5-1 (силденафил 100 мг, тадалафил 20 мг, варденафил 20 мг)^а, которые назначаются натошак, титрование доз приветствуется. При отсутствии эффекта от применения этой группы препаратов или наличии противопоказаний могут быть использованы интракавернозные

инъекции, интрауретральные инстилляции альпростадилла, вакуум-терапия и установка пенильных имплантов^в.

• Рутинное исследование гормонального статуса и с последующей коррекцией выявленных нарушений у пациентов с ЭД не рекомендуется^с.

• Пациентам с высоким риском кардиоваскулярных событий назначение препаратов, влияющих на ЭД, возможно только после стабилизации течения кардиологического заболевания^а.

Дисфункция мочевого пузыря. Распространенность диабетической цистопатии (ДЦ) составляет 25 % у больных СД 2-го типа и 43–87 % у больных СД 1-го типа. ДЦ включает классическую триаду симптомов: снижение чувствительности мочевого пузыря, увеличение объема мочевого пузыря и уменьшение сократимости детрузора (гипорефлекторный, денервационный мочевой пузырь).

Из-за преобладающей гипотонии детрузора и ослабления его сокращения нет повышения внутрипузырного давления, достаточного для преодоления сопротивления, оказываемого сфинктером с несколько сниженным или

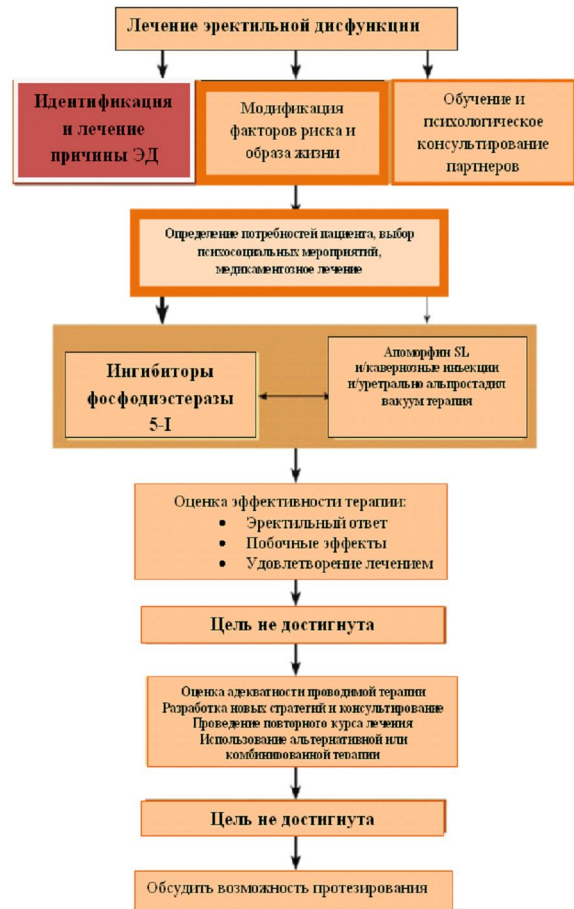


Рис. 2. Ступенчатый алгоритм лечения эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом

нормальным тонусом, что ведет к полной задержке мочеиспускания при натуживании и большому (до 400 мл) количеству остаточной мочи. Преодоление сопротивления сфинктера и выделение мочи осуществляется в основном за счет повышения внутрибрюшного давления при натуживании. Следует отметить, что ДЦ на ранних стадиях протекает асимптоматически. Кроме того, СД способствует развитию уретропатии, которая проявляется дисфункцией наружного сфинктера мочеиспускательного канала, снижением релаксации уретральных гладко-мышечных волокон и чувствительности к оксиду азота, а также повышением чувствительности уретральных гладко-мышечных волокон к α 1-адренергическим агонистам. Эти изменения повышают резистентность выходного отверстия мочеиспускательного канала и, в связи с этим, затрудняют отток мочи.

Развитие дисфункции мочевого пузыря у пациентов с СД ассоциировано с возрастом, длительностью диабета и неадекватным контролем гликемии.

Инфекционно-воспалительные заболевания мочевых путей (пиелонефрит, цистит, уретрит) часто осложняют течение СД и способствуют быстрому ухудшению функционального состояния почек, особенно у больных, имеющих клинические признаки диабетической нефропатии. Мочевые инфекции при СД в большинстве случаев (около 90 %) сопровождаются малосимптомным или бессимптомным течением. Кроме того, было обнаружено, что экспрессия фимбрий типа 1 *Escherichia Coli* (вирулентного фактора, который играет важную роль в патогенезе инфекций мочевых путей), приводит к более сильному сцеплению с уроэпителиальными клетками. Данное повышение тропности патогенного микроорганизма к уротелию положительно коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина.

Оценку дисфункции мочевого пузыря следует выполнять у больных СД, для которых характерны частые обострения инфекции мочевых путей, недержание мочи или выявляется пальпируемый увеличенный мочевой пузырь. Уродинамическое исследование является единственным методом, позволяющим объективно оценить дисфункцию мочевого пузыря^a и должно включать: цистометрию наполнения, урофлоуметрию и определение объема остаточной мочи, определение детрузорного давления

в точке утечки, исследование потокового давления (давление/поток), электромиографию сфинктера уретры и определение давления в уретре.

Единственно доказанным способом лечения дисфункции мочевого пузыря у больных с СД является периодическая катетеризация^b, представляющая собой метод долгосрочного лечения больных с задержкой мочеиспускания.

Судомоторные нарушения (нарушения потоотделения). Судомоторные нарушения вызывают дистальный ангидроз – снижение потливости ладоней и стоп, компенсаторно развивается центральный гипергидроз – повышенная потливость лица и туловища, что в ряде случаев воспринимается больными как признак гипогликемии. Своеобразным феноменом, описанным у больных СД, является так называемое вкусовое потоотделение – профузное потоотделение в области головы, лица и шеи после приема пищи.

Эпидемиологические исследования по встречаемости судомоторных нарушений у больных СД до настоящего времени не проводилось. Не разработаны валидизированные методы диагностики этих нарушений. Обсуждаются возможности перспирационного теста терморегуляции при использовании пластыря – индикатора, изменяющего цвет при появлении пота^c. Распространенный тест судомоторной функции – количественный тест судомоторного аксон-рефлекса (КТСАР). КТСАР основан на импульсах, распространяющихся антидромно, затем ортодромно по постганглионарным симпатическим судомоторным аксонам. С помощью КТСАР можно установить нарушение дистальной судомоторной иннервации с чувствительностью 75–90 %^c.

Кожные вазомоторные рефлексы, оцениваемые мониторингом кожного кровотока с помощью лазерного доплеровского флоуметра, еще недостаточно изучены^c.

Вопросы лечебных мероприятий в рамках Торонтского экспертного комитета не обсуждались. Однако по рекомендациям ADA (2010) для лечения судомоторных нарушений можно использовать крема с высоким содержанием эмолентов (компоненты, которые смягчают кожу) и кожных увлажнителей (средств, защищающих кожу от механического повреждения), скополамин гидрохлорид, гликопирролат, в тяжелых случаях ботулинистический токсин.

Однако доказательных исследований по эффективности рекомендуемой терапии не проводилось.

В заключении согласительная комиссия обсудила роль тонких нервных волокон в возникновении расстройств кожного кровотока, температурной и болевой чувствительности у больных с сахарным диабетом, а также возможности диагностики их поражения [11].

Именно поражение тонких волокон, составляющих 79,6–91,4 % от всех периферических нервных волокон определяет типичную картину дистальной симметричной ДН, развитие болевого синдрома, а также обуславливает ухудшение течения симптоматики в ночное время. В течение нескольких лет обсуждается вопрос о целесообразности выделения в классификации ДН отдельных самостоятельных типов поражения тонких и толстых волокон с выделением трех клинически разных диабетических нейропатий тонких волокон. Предлагается выделять следующие формы: (I) истинная: характеризуется позитивной неврологической симптоматикой, включающей жжение, покалывание, признаки дистального снижения чувствительности, снижение ахиллового рефлекса; (II) псевдосиренгомиелическая: характерно снижение болевой и температурной чувствительности в сочетании с нейропатией вегетативных волокон, при биопсии кожи обнаруживается явное поражение аксонов мелких волокон и умеренное поражение крупных волокон; (III) острая: доминирует острая жгучая боль, аллодиния, гиперчувствительность к колющей стимуляции, может отмечаться снижение массы тела, бессонница, у мужчин эректильная дисфункция, анализ биоптата кожи свидетельствует об активной дегенерации миелинизированных и немиелинизированных волокон.

Для оценки поражения тонких волокон предлагаются следующие методы исследования.

Биопсия кожи (рис. 3) позволяет получить морфологическую картину, количественно отражающую состояние иннервации кожи мелкими нервными волокнами. Показано, что данная методика имеет высокую чувствительность,

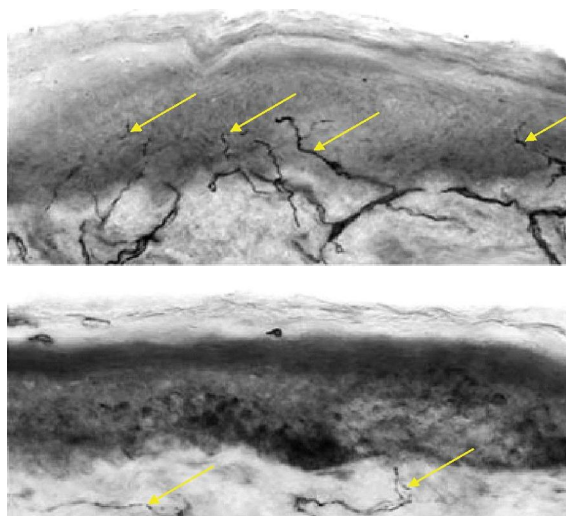


Рис. 3. Биопсия кожи больного с поражением тонких волокон: отсутствие интрадермального нервного волокна (картинка снизу)

поскольку изменения выявляются даже у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, у лиц без признаков поражений нервной системы по данным нейромиографии или количественных методов оценки чувствительности.

Биопсия икроножного нерва проводится для диагностики атипичных форм нейропатии, а также в ряде клинических исследований, где оценивается эффективность патогенетической терапии нейропатии.

Согласительной комиссией детально обсуждаются возможности перспирационного теста терморегуляции, количественного теста судомоторного аксон-рефлекса, теста на симпатическую реакцию кожи, корнеальной конфокальной микроскопии (рис. 4) с последующим определением новых дефиниций поражений тонких нервных волокон.

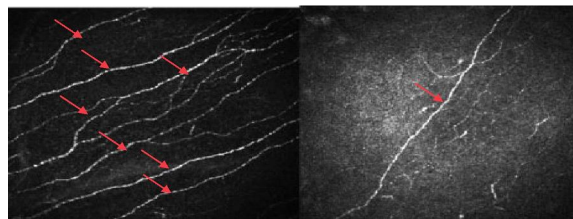


Рис. 4. Корнеальная конфокальная микроскопия у здорового человека (справа), пациент с поражением мелких нервных волокон при ДН (слева)

Примечание: а, в, с, е – рейтинговая система оценки доказательности клинических исследований

Литература

1. American Diabetes Association American Academy of Neurology. Consensus statement; report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988; 11: 592–597.
2. Boulton A. J. M., Gries F. A., Jervell J. A. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med* 1998; 15: 508–514.

3. Boulton A. J. M., Malik R. A., Arezzo J. C., Soslenko J. M. Diabetic somatic neuropathies: technical review. *Diabetes Care* 2004; 27: 1458–1486.
4. Boulton A. J. M., Vinik A. I., Arezzo J. C., et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962.
5. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 639–653.
6. Consensus statement: proceedings of a consensus development conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1081–1107.
7. Consensus statement: diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials. Consensus Report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478–482.
8. International Neuropathy Workshop of 2009: Introduction to the final reports. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 617–619.
9. Management strategies for gastrointestinal, erectile, bladder, and sudomotor dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 665–677.
10. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 629–638.
11. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 678–684.
12. Vinik A. I., Maser R. E., Mitchell B. D., Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy: technical review. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579.

