

Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога

Косивцова О.В.¹, Платов М.П.², Кочетов С.А.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Клиника нервных болезней им. А.Я. Кожевникова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ²ГБУЗ «Городская поликлиника №46 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

¹Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1; ²Россия, 105064, Москва, ул. Казакова, 17А, стр. 1

Когнитивные нарушения (КН) и дистальная полиневропатия представляют собой наиболее частые неврологические осложнения сахарного диабета (СД) и зависят не только от тяжести и длительности гипергликемии, но и от наличия сопутствующих заболеваний. Пациенты с СД имеют одно и более сопутствующих заболеваний, которые отягощают течение друг друга, а их совместная коррекция улучшает состояние и качество жизни пациента. При ведении пациентов с СД необходим мультидисциплинарный подход с момента установления диагноза для профилактики и выявления основных осложнений, оптимизации лекарственной терапии, применения нефармакологических методов лечения.

Ключевые слова: сахарный диабет; неврологические осложнения; диабетическая невропатия; умеренные когнитивные расстройства; деменция; лечение; альфа-липоевая (тиоктовая) кислота.

Контакты: Ольга Владимировна Косивцова; o.kosivtsova@gmail.com

Для ссылки: Косивцова ОВ, Платов МП, Кочетов СА. Когнитивные нарушения и дистальная полиневропатия у пациента с сахарным диабетом в амбулаторной практике невролога. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(3):111–116.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-111-116

Cognitive impairment and distal polyneuropathy in a patient with diabetes mellitus in neurological outpatient practice

Kosivtsova O.V.¹, Platov M.P.², Kochetov S.A.²

¹Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, N.V. Sklifosofsky Institute of Clinical Medicine, A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow;

²City Polyclinic Forty-Six, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021, Russia; ²17A, Kazakov St., Build. 1, Moscow 105064, Russia

Cognitive impairment (CI) and distal polyneuropathy are the most common neurological complications of diabetes mellitus (DM) and depend not only on the severity and duration of hyperglycemia, but also on the presence of concomitant diseases. Patients with DM have one or more concomitant diseases that deteriorate the course of each other, and their joint correction improves the patient's status and quality of life. Management of DM patients requires a multidisciplinary approach at the time of diagnosis in order to prevent and identify major complications, to optimize drug therapy, and to use non-pharmacological treatments.

Keywords: diabetes mellitus; neurological complications; diabetic neuropathy; moderate cognitive impairment; dementia; treatment; alpha lipoic (thioctic) acid.

Contact: Olga Vladimirovna Kosivtsova; o.kosivtsova@gmail.com

For reference: Kosivtsova OV, Platov MP, Kochetov SA. Cognitive impairment and distal polyneuropathy in a patient with diabetes mellitus in neurological outpatient practice. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(3):111–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-111-116

В последние годы ВОЗ фиксирует увеличение продолжительности жизни и снижение смертности, что приводит к увеличению числа пожилых людей, страдающих двумя и более хроническими заболеваниями [1, 2]. По данным статистики, каждый 4-й взрослый имеет минимум два, а более половины пожилых людей — три и более хронических заболевания [3]. Множественные хронические заболевания значительно усложняют ведение пациентов, отягощая друг друга, а лечение одной патологии может вызвать обострение другой. Существующие руководства нацелены на лечение пациентов с одним заболеванием, что приводит к фраг-

ментации ведения пациентов, имеющих два и более хронических заболевания, а также к полипрагмазии.

Наиболее часто у пациентов среднего и старшего возраста диагностируются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [4]. СД в результате развития нефропатии, диабетической и кардиальной автономной невропатии ухудшает течение АГ и является фактором риска сердечных заболеваний. Недавние исследования продемонстрировали общие патофизиологические черты СД и сердечной недостаточности, а данные эпидемиологических исследований указывают на продолжающийся рост числа пациентов,

страдающих СД, АГ и сердечной недостаточностью [4, 5]. В свою очередь, АГ отягощает течение СД и ускоряет появление осложнений, связанных с нарушением функции сосудов сердца, почек, сетчатки глаза, периферической нервной системы и ЦНС. Только совместная терапевтическая коррекция этих состояний улучшает прогноз и качество жизни пациентов с мультиморбидностью, позволяет отсрочить развитие осложнений и требует особого подхода к назначению лекарственных средств. По данным исследований, каждый 2-й пациент старше 65 лет регулярно принимает пять и более лекарственных препаратов, поэтому необходимы мультидисциплинарный подход, регулярный контроль и пересмотр всех принимаемых лекарств, отмена несущественных назначений и использование нефармакологических методов лечения [6, 7].

Наиболее частыми неврологическими осложнениями СД считаются повреждение головного мозга и периферической нервной системы. При СД как 1-го, так и 2-го типа распространенность неврологических осложнений варьируется в зависимости от тяжести и продолжительности гипергликемии [8].

Когнитивные нарушения при сахарном диабете

СД — корригируемый фактор риска развития КН и деменции; длительная гипергликемия, эпизоды гипогликемии, сопутствующая АГ увеличивают риск возникновения сосудистой деменции [9]. Предполагается прямая связь гипергликемии с атрофией гиппокампа и ухудшением клиренса амилоида, что ассоциируется с болезнью Альцгеймера [10]. Недавний систематический обзор 14 исследований (n=2,3 млн, более 100 тыс. случаев деменции) показал, что СД на 60% повышает риск развития сосудистой деменции и на 40% — несосудистой деменции [11]. Умеренные КН и деменция чаще диагностируются при СД 2-го типа, чем при СД 1-го типа. Самый высокий риск развития деменции продемонстрирован у пациентов с инсулинозависимым СД. Выраженность КН напрямую зависит от тяжести СД и гипергликемии, пациенты с нарушением толерантности к глюкозе также имеют повышенный риск развития деменции [11].

Патофизиология КН на фоне СД сложна и до конца не изучена, обсуждаются изменения в сосудистой стенке, усиление воспалительного и окислительного стресса, дефекты метаболизма и регуляции митохондрий [8–10].

СД в сочетании с другими сосудистыми факторами риска (дислипидемия, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни) приводит к изменению и утолщению сосудистой стенки мелких артерий по типу липогиаиноза и атероматоза, периваскулярному отложению гемосидерина [8, 10]. Страдают преимущественно мелкие пенетрирующие артерии головного мозга, кровоснабжающие область вокруг боковых желудочков. В белом веществе головного мозга возникают диффузные изменения и мелкие лакунарные инфаркты [8, 9].

При СД эндотелиальная дисфункция связана с накоплением в сосудистой стенке токсичных липидов, или агрегированных белков. Белковые отложения на стенках кровеносных сосудов повреждают эндотелиальные клетки, увеличивают выработку активных форм кислорода и ухудшают выработку сосудорасширяющих веществ, что снижает мозговой кровоток. Замедленный кровоток может привести к

гипоксическому повреждению нейронов. Повышенная продукция активных форм кислорода может оказывать дополнительное негативное влияние на клеточные структуры и активировать матричные металлопротеиназы, индуцирующие реорганизацию цитоскелета и ремоделирование сосудов. Реорганизация цитоскелета увеличивает проницаемость капилляров, истощает энергетические ресурсы и изменяет жизнеспособность нейронов [12].

При длительной гипергликемии нейроны повреждаются в результате активации окислительного стресса. Каскад патологических реакций вызывает образование токсичных для ферментных белков свободных радикалов, которые повреждают ДНК, липиды клеточных мембран и митохондрии и инактивируют защитные антиоксиданты. Дисфункция эндотелия сосудов усиливает воспалительные медиаторы, которые способствуют нарушению гематоэнцефалического барьера, в результате чего паренхима мозга подвергается нейротоксическому воздействию и индуцируется аномальная активность нейронов [12].

В экспериментальных моделях, помимо нарушения сосудистой стенки, гематоэнцефалического барьера, повреждения нейронов, наблюдались процессы демиелинизации, уменьшения объема белого вещества и изменения синтеза нейротрансмиттеров головного мозга [12].

Накопленные данные показывают роль амилина, гормона β -клеток поджелудочной железы, секретируемого совместно с инсулином, в генезе КН у пациентов с СД. Большинство пациентов с СД 2-го типа имеют отложения агрегированного амилина в островках поджелудочной железы, почках, сердце и головном мозге [13].

В клинической практике важными являются как можно более ранняя диагностика КН (на стадии умеренных КН) и их своевременное лечение. Умеренные КН, связанные с СД, наблюдаются во всех возрастных группах — от молодых людей и даже подростков до пожилых. Подавляющее большинство пациентов с СД, у которых развивается деменция, старше 65 лет. Характерно медленно прогрессирующее снижение когнитивных функций — в течение 15 лет и более [14]. КН у пациентов диагностируются уже при изменениях вещества головного мозга и часто сопровождаются эмоциональными расстройствами в виде эмоциональной лабильности, повышенной тревожности, синдрома хронической усталости, сниженного фона настроения [5]. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с СД выявляются преимущественно снижение скорости обработки информации, ухудшение памяти на текущие события, внимания и исполнительных функций [12]. В рутинной клинической практике для определения КН принято использовать два скрининговых теста — Монреальскую шкалу оценки когнитивного статуса (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) и краткую шкалу оценки психического статуса (КШОПС) [8–12].

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаруживаются типичные признаки церебрального поражения мелких сосудов — небольшие (<15 мм) очаги в белом веществе головного мозга; диффузный гиперинтенсивный сигнал от белого вещества головного мозга вокруг желудочков; небольшие (<10 мм) округлые очаги гипointенсивного сигнала в режиме DWI, соответствующие областям отложения гемосидерина, и атрофия коры головного мозга [8, 10, 12].

При ведении пациентов с СД неврологам рекомендуется регулярно осуществлять тестирование когнитивного статуса с помощью скрининговых шкал (КШОПС, МоСА), так как КН отягощают течение СД: ухудшается самоконтроль гликемии, возникают эпизоды тяжелой гипогликемии, повышаются частота госпитализаций и риск сердечно-сосудистых событий. Подход к терапии в этих случаях не отличается от такового у пациентов с КН без СД и включает адекватную коррекцию сосудистых факторов риска независимо от возраста пациента, изменение образа жизни, увеличение физической активности, назначение антидементных препаратов. Несколько исследований показали, что с улучшением гликемического контроля замедляется скорость атрофии головного мозга, однако это не приводит к улучшению когнитивных функций [15, 16].

Дистальная полиневропатия нижних конечностей

Дистальная полиневропатия — осложнение, которое развивается у 50% пациентов с СД и преддиабетом и у 30% может привести к хроническому болевому синдрому, язве и ампутации конечности [17]. Согласно эпидемиологическим данным, диабетическая полиневропатия является причиной примерно 50% случаев синдрома диабетической стопы, тогда как ангиопатия периферических артерий — лишь 15% таких случаев, а сочетание полиневропатии и ангиопатии — 35% случаев [17, 18]. В настоящее время отсутствуют эффективные стратегии скрининга диабетической полиневропатии, что приводит к ее поздней диагностике и развитию тяжелых осложнений [19].

Обсуждаются различные патогенетические концепции развития полиневропатии у пациентов с СД. В первую очередь повреждаются дистальные отделы длинных миелиновых и немиелинизированных сенсорных аксонов с относительным сохранением моторных аксонов. Дистальная симметричная полиневропатия морфологически не отличается от других метаболических невропатий, однако при этой патологии уже на ранних стадиях дополнительно наблюдаются аномалии сосудистой стенки по типу сосудистой микроангиопатии, и степень поражения сосудистой стенки соответствует тяжести клинических проявлений [20, 21]. В развитии заболевания основную роль играют метаболические и сосудистые факторы, которые взаимосвязаны и отягощают друг друга [20–22]. Главными причинами поражения периферических нервов при СД являются метаболические нарушения, обусловленные гипергликемией, накоплением продуктов гликирования, сорбитола, запуском каскада оксидативного стресса, а также изменения в сосудах микроциркуляторного русла, приводящие к эндоневральной гипоксии [23, 24]. По современным представлениям, метаболические и сосудистые нарушения при СД вызваны в первую очередь оксидативным стрессом [24, 25]. Митохондриальная патология, возникающая из-за действия свободного радикала супероксида, активирует регенеративные полимеразы, реагирующие на деструкцию митохондриальной ДНК. Это блокирует нормальную утилизацию глюкозы и запускает основные механизмы, определяющие патологию нервных и эндотелиальных клеток [22].

В клинической картине преобладают симметричные чувствительные расстройства в виде снижения или потери вибрационной и/или поверхностной чувствительности,

субъективных парестезий, снижаются сухожильные рефлексы. Наиболее неприятным для пациентов является ощущение жжения в нижних конечностях, которое обычно возникает в ночное время и значительно ухудшает качество жизни. Моторная невропатия, которая развивается вслед за чувствительными расстройствами, проявляется атрофией мелких мышц стоп, что приводит к перераспределению нагрузки на стопы — наибольшее давление испытывают плюсневая кость и область пятки. Вегетативные нарушения вызывают сухость кожных покровов, снижение защитной функции кожи. На поздних стадиях заболевания возникают трофические язвы.

На амбулаторном приеме невролога стандартная оценка должна включать определение вибрационной чувствительности с помощью градуированного камертона и/или микрофиламента. Значимыми факторами риска являются снижение ощущения тепла/холода, болевой чувствительности, ахиллова рефлекса. Всем пациентам с полиневропатией необходимо выполнить анализы крови с определением уровня креатинина, тиреотропного гормона, витамина В₁₂, фолиевой кислоты, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, иммуноэлектрофорез для исключения других причин полиневропатии [23–26].

Таким образом, в генезе повреждения периферической нервной системы у пациентов с СД лежат дисметаболические и сосудистые нарушения. Поражение головного мозга, которое проявляется сосудистыми КН, также объясняется повреждением мелких пенетрирующих артерий головного мозга в виде липоглиалиноза и атероматоза на фоне СД и АГ. Знание этиологии и патогенеза неврологических осложнений СД помогает определить принципы ведения таких пациентов.

Терапия

Роль гликемического контроля в профилактике диабетической полиневропатии и сосудистых нарушений, а также в замедлении прогрессирования имеющихся расстройств установлена для пациентов с СД 1-го типа и предполагается у пациентов с СД 2-го типа. [25, 26]. В первую очередь необходимо ведение пациентов эндокринологами для нормализации уровня глюкозы, подбора диеты, определения уровня регулярной физической нагрузки.

Другим направлением лечения является коррекция сосудистых факторов риска. Контроль уровня артериального давления (АД), липидов, отказ от курения и злоупотребления алкоголем, регулярные физические нагрузки могут замедлить или остановить прогрессирование неврологических осложнений СД [25]. Использование аспирина от 75 до 162 мг/сут способствует снижению риска повторного инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти у пациентов с СД [27]. Прием аспирина в качестве первичной профилактики инсульта в настоящее время не показан, требуется индивидуальный подход для оценки потенциальной пользы и риска возможных геморрагических осложнений [28]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует назначение аспирина для вторичной профилактики инсульта, инфаркта, а также у пациентов, перенесших шунтирование, имеющих заболевания периферических сосудов и ишемическую болезнь сердца (ИБС). В качестве первичной профилактики целесообразно использование аспирина при повышенном сердечно-сосудистом риске у пациентов стар-

ше 50 лет, у которых есть хотя бы один дополнительный фактор риска: курение, гипертония, ожирение, альбуминурия, дислипидемия. Двойная антитромбоцитарная терапия показана на срок до 1 года после острого коронарного синдрома [29].

Раннее и эффективное лечение повышенного АД необходимо как для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний, так и для снижения скорости прогрессирования диабетической нефропатии. Рекомендовано поддерживать целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. Снижение АД у пациентов, адаптированных к его высоким цифрам, должно быть медленным и поэтапным — ≤10 мм рт. ст. на протяжении месяца. В качестве начальной монотерапии рекомендовано использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или сартаны [30]. Другие антигипертензивные препараты могут быть добавлены, если целевые значения АД не достигнуты. При умеренно повышенной альбуминурии рекомендовано назначение бета-блокаторов. У пациентов с хронической почечной недостаточностью или сердечной недостаточностью возможно присоединение петлевых диуретиков [30].

Необходим тщательный контроль липидных нарушений каждые 5 лет у лиц моложе 40 лет и ежегодно у лиц старше 40 лет. Лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рекомендовать изменение образа жизни и прием статинов даже при нормальных значениях липопротеинов низкой плотности [30].

Особый интерес представляют синергидные роли этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), магния и пиридоксина у пациентов с неврологическими осложнениями СД, особенно при поражении ЦНС, проявляющемся КН, психоэмоциональными нарушениями (астенией, сниженным фоном настроения, эмоциональной лабильностью). Комбинация ЭМГПС (125 мг), витамина В₆ (10 мг) и магния лактата (315, 9 мг) представлена в отечественном препарате МексиВ 6 и обладает антиоксидантным, мембранопротективным, антигипоксическим, ноотропным, анксиолитическим и стресс-протективным эффектом. МексиВ 6 обеспечивает защиту нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживания избытка гомоцистеина и снижает риск развития ишемического инсульта, инфаркта миокарда, ИБС. МексиВ 6, активируя рецепторы ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты и дофамина, улучшает когнитивные функции, нейромышечную передачу, снижает уровень тревоги. Препарат нормализует метаболизм липидов и глюкозы благодаря уменьшению гипергликемии и улучшению переработки жиров [31].

Ключевая роль оксидативного стресса в развитии диабетической полиневропатии предполагает, что основными препаратами при этом заболевании являются антиоксиданты. Во всем мире наиболее широко используется альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК) [32], которая относится к естественным липофильным антиоксидантам. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что АЛК действует на основные механизмы развития диабетической невропатии: уменьшает оксидативный стресс, улучшает утилизацию глюкозы, состояние сосудов системы микроциркуляции и эндоневральный кровоток, нормализует электрофизиологические показатели периферических нервов [32, 33]. На отечественном рынке АЛК представлена препаратом Тиолепта, который используется на протяжении многих лет

В нескольких проспективных плацебо-контролируемых исследованиях изучали АЛК (внутривенная и/или пероральная форма) у пациентов с болезненной диабетической полиневропатией [34–37]. В первоначальном исследовании ежедневное внутривенное введение АЛК в течение 3 нед приводило к уменьшению боли, парестезии и онемения по сравнению с вливаниями плацебо [35]. Во втором исследовании пероральная форма АЛК (600, 1200 или 1800 мг/сут) по сравнению с плацебо была изучена у 181 пациента с СД и симптоматической дистальной симметричной полиневропатией [37]. Все три дозы АЛК способствовали снижению общего балла симптомов полиневропатии (сумма баллов колющей боли, жгучей боли, парестезии и онемения во сне) по сравнению с плацебо. Уменьшение невропатических симптомов наблюдалось у 50–62% пациентов, получавших АЛК, и лишь у 26% пациентов, у которых использовали плацебо. При применении дозы >600 мг/сут наблюдалось увеличение нежелательных явлений (тошнота, рвота и головокружение) без повышения эффективности [34, 37]. На основании данных исследований рекомендовано назначение Тиолепты в дозе 600 мг/сут у пациентов с СД для профилактики или уменьшения выраженности неврологических осложнений.

В связи с наличием у пациентов болевого синдрома, возможно использование препаратов для уменьшения невропатической боли — антидепрессантов (трициклических антидепрессантов или ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина), габапентина и прегабалина. При остром болевом синдроме оправданно использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обезболивающих средств на короткое время [38, 39].

Пациенты с СД нуждаются в постоянном мониторинге возможных осложнений. Для выявления неврологических нарушений необходимо проводить осмотр пациентов 2–4 раза в год с оценкой соблюдения рекомендаций по питанию, физической активности, сердечно-сосудистых факторов риска. При каждом осмотре нужно измерять АД, частоту пульса, оценивать состояние ступней и чувствительность, а также когнитивный статус. Фиксированный пульс может указывать на наличие у пациента кардиальной автономной невропатии и приводить к развитию безболевого инфаркта миокарда. При правильной тактике ведения пациента, нормализации уровня глюкозы, коррекции сосудистых факторов риска, регулярных умеренных физических нагрузках, применении Тиолепты, МексиВ 6 развитие осложнений можно отдалить.

Требуются дальнейшее изучение ведения пациентов с коморбидными заболеваниями, разработка мультидисциплинарного подхода, создание клинических рекомендаций и руководств. Риск гипогликемии увеличивается у пожилых больных с мультиморбидностью. Эндокринологам следует выбирать лекарственные средства, которые имеют более низкий риск развития гипогликемии (например, метформин), с осторожностью назначать инсулин пациентам с КН или зрительными нарушениями. У пациентов с КН нельзя полностью ориентироваться на данные самоконтроля глюкозы. Уровень электролитов и почечная функция должны оцениваться в течение 1–2 нед после начала приема или корректировки дозы ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или диуретиков из-за повышенной вероятности неблагоприятных эффек-

тов на фоне мультиморбидности. Применение новых лекарственных средств следует тщательно обдумать, регулярно пересматривать все принимаемые пациентом препараты, отменять все несущественные назначения. Обязатель-

на модификация образа жизни (избавление от вредных привычек, снижение массы тела, диетотерапия, умеренные физические нагрузки), большое значение имеет когнитивно-поведенческая терапия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mercer SW, Smith SM, Wyke S, et al. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Fam Pract.* 2009 Apr;26(2):79-80. doi: 10.1093/fampra/cmp020.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10.
- Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Oct;60(10):E1-E25. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x. Epub 2012 Sep 19.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691. Epub 2019 Jun 6.
- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015 Aug 22;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4. Epub 2015 Jun 7.
- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation.* 2019 Aug 13;140(7):e294-e324. doi: 10.1161/CIR.0000000000000691. Epub 2019 Jun 6.
- Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. Medullary arteries in aging and dementia. *Stroke.* 1991 Apr;22(4):442-6. doi: 10.1161/01.str.22.4.442.
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017 Dec 16;390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. Epub 2017 Jul 20.
- Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia AS, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016 Feb;39(2):300-7. doi: 10.2337/dc15-1588. Epub 2015 Dec 17.
- Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
- Westermarck P, Andersson A, Westermarck GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiol Rev.* 2011 Jul;91(3):795-826. doi: 10.1152/physrev.00042.2009.
- Lindsay ZA, Chadrsekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016 Sep;16(9):87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x.
- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011 Nov;10(11):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0. Epub 2011 Sep 28.
- Erus G, Battapady H, Zhang T, et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):97-104. doi: 10.2337/dc14-1196. Epub 2014 Oct 21.
- Boulton AJM. Diabetic neuropathy and foot complications. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:97-107. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00008-4.
- Lobmann R. Diabetic foot syndrome. *Internist (Berl).* 2011 May;52(5):539-48. doi: 10.1007/s00108-010-2733-z.
- Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Jun 10;17(6):917. doi: 10.3390/ijms17060917.
- Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia.* 2005 Mar;48(3):578-85. doi: 10.1007/s00125-004-1663-5. Epub 2005 Feb 24.
- Pfützner A, Forst T, Engelbach M, et al. The influence of isolated small nerve fibre dysfunction on microvascular control in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2001 Jun;18(6):489-94. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00524.x.
- Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2001 Nov;44(11):1973-88. doi: 10.1007/s001250100001.
- Brown MR, Dyck PJ, McClearn GE, et al. Central and peripheral nervous system complications. 1982;31(Suppl 1 Pt 2):65-70. doi: 10.2337/diab.31.1.s65.
- Dyck PJ, Windebank AJ. Diabetic and non-diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: New insights into pathophysiology and treatment. *Muscle Nerve.* 2002 Apr;25(4):477-91. doi: 10.1002/mus.10080.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71-86. doi: 10.1136/bmj.324.7329.71.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2016 Nov 15;134(20):1579-1594. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164. Epub 2016 Oct 11.
- American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Suppl 1):S111-S134. doi: 10.2337/dc20-S010.
- Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA.* 2018 Apr 3;319(13):1319-1320. doi: 10.1001/jama.2018.0642.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. Тройственный синергизм этилметил-гидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1):42-9.

- [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1): 42–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-42-49
32. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11): 2365–70. doi: 10.2337/dc06-1216.
33. Строков ИА, Ахметжанова ЛТ, Солоха ОА. Эффективность лечения диабетической полиневропатии таблетированной формой альфа-липоевой кислоты. Трудный пациент. 2010;8(3):13–8.
- [Strokov IA, Akhmetzhanova LT, Solokha OA. Effectiveness of treatment of diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid tablets. *Trudnyi patsient*. 2010;8(3):13–8. (In Russ.)].
34. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999 Dec;16(12):1040–3. doi: 10.1046/j.1464-5491.1999.00190.x.
35. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3): 770–6. doi: 10.2337/diacare.26.3.770.
36. Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med*. 2004 Feb;21(2): 114–21. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01109.x.
37. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11): 2365–70. doi: 10.2337/dc06-1216.
38. Строков ИА, Захаров ВВ, Строков КИ. Диабетическая энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;4(2S):30–40.
- [Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2S): 30–40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2012-2506
39. Старчина ЮА, Захаров ВВ. Неврологические осложнения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(19):30–7.
- [Starchina YuA, Zakharov VV. Neurological complications of diabetes mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2019;15(19):30–7. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2020/13.05.2020/17.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «Канонфарма продакшн». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Kanonfarma prodakshn. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Косивцова О.В. <https://orcid.org/0000-0001-5827-9428>