

# Неврологические осложнения сахарного диабета

О.В. КОТОВА<sup>1</sup>, Е.С. АКАРАЧКОВА<sup>1</sup>, А.А. БЕЛЯЕВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Международное общество «Стресс под контролем»: 115573, Россия, г. Москва, ул. Мусы Джалиля, д. 40

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Россия, г. Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

## Информация об авторах:

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

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

**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»

## РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) серьезно и негативно влияет на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов. Среди осложнений СД большую значимость для здоровья пациента имеют неврологические, связанные с поражением как центральной, так и периферической нервной системы. К ним относятся снижение когнитивных функций и невропатии. Связанное с СД снижение когнитивных функций наблюдается как у пациентов с СД 1, так и 2 типа. Существует связь между наличием диабетической ретинопатии на исходном уровне и изменениями когнитивных функций с течением времени у пациентов с СД2. Исходная диабетическая ретинопатия и тяжесть ретинопатии связаны со снижением всех когнитивных функций и снижением скорости обработки информации. Патогенез диабетической полиневропатии (ДПН) определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В частности, используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, среди которых хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК), и одним из таких препаратов является Берлитион (фирма «БерлинХеми», Германия). Среди других эффективных препаратов, применяющихся в терапии неврологических осложнений СД, используют дипиридамо́л (Курантил), так как препарат воздействует на микроангиопатию, связанную с СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, когнитивные функции, невропатии, альфа-липоевая кислота, дипиридамо́л

**Для цитирования:** Котова О.В., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Неврологические осложнения сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2019; 9: 40-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Neurological complications of diabetes mellitus

Olga V. KOTOVA<sup>1</sup>, Elena S. AKARACHKOVA<sup>1</sup>, Anton A. BELYAEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> International Society «Stress under Control»: 115573, Russia, Moscow, Musi Dzhaliya Street, 40

<sup>2</sup> 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

## Author credentials:

**Kotova Olga Vladimirovna** – Cand. of Sci. (Med.), neurologist, vice-president of the international society «Stress under control»; tel: +7 (985) 743-45-76; e-mail: [ol\\_kotova@mail.ru](mailto:ol_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

**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»

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) seriously and negatively affects the physical, mental and social well-being of patients. Among the complications of DM, neurological complications associated with both central and peripheral nervous system lesions are of great importance to the patient's health. These include reduced cognitive function and neuropathy. A decrease in cognitive function associated with DM is observed in both patients with DM 1 and 2 types. There is a connection between the presence of diabetic retinopathy at baseline and changes in cognitive function over time in patients with DM2. Initial diabetic retinopathy and the severity of retinopathy are associated with a decrease in all cognitive functions and a decrease in the rate of information processing. The pathogenesis of diabetic polyneuropathy (DPN) is determined by metabolic disturbances in nerve and epithelial cells, which occur due to hyperglycemia and lead to impaired function of microcirculatory vessels and peripheral nerve fibers. Pathogenetic treatment of DPN is based on modern ideas about the mechanisms of its occurrence and progression. In particular, preparations with antioxidant effect are used, among which the efficacy of alpha-lipoic (thioctic) acid (ALA) in DPN is well proven, and one of such

preparations is Berlithion («Berlin-Chemie», Germany). Among other effective drugs used in the treatment of neurological complications of DM, dipyridamole (Curantyl) is used, as the drug affects microangiopathy associated with DM.

**Keywords:** diabetes mellitus, cognitive functions, neuropathy, alpha-lipoic acid, dipyridamol

**For citing:** Kotova O.V., Akarachkova E.S., Belyaev A.A. Neurological complications of diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 9: 40-44. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-40-44>.

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

**С**ахарный диабет (СД) серьезно и негативно влияет на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов. Актуальность данной темы обуславливается постоянным ростом числа больных СД, что отчасти связано с постоянно растущим числом людей, доживающих до преклонного возраста.

Среди осложнений СД большую значимость для здоровья пациента имеют неврологические, связанные с поражением как центральной, так и периферической нервной системы. К ним относятся снижение когнитивных функций и невропатии.

## КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ

СД связан с ухудшением когнитивных функций и структурными изменениями головного мозга. Связанное с СД снижение когнитивных функций может иметь серьезные последствия как для пациента, так и для здравоохранения в целом [1]. Показано, что у людей с СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) наблюдается легкое или умеренное снижение когнитивных функций, подтвержденное с помощью нейропсихологического тестирования, по сравнению с контрольной группой без СД. СД2 ассоциируется с повышенным на 50% риском развития деменции [2].

Интересно, что влияние СД на функции головного мозга привлекает внимание ученых на протяжении последних 100 лет [3]. В начале XX в. исследователи признавали, что люди с СД часто жалуются на плохую память и внимание. Так, в одном из исследований было показано, что люди с СД плохо справляются с когнитивными задачами, исследующими память и внимание. Термин «диабетическая энцефалопатия» был введен в 1950 году для описания связанных с центральной нервной системой осложнений СД [3]. Mijnhout et al. [4] предложили термин «связанное с диабетом снижение познавательных способностей», который описывает легкое или умеренное снижение когнитивных функций, связанных с СД.

В исследовании «Контроль диабета и осложнений» (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) и его продолжении «Эпидемиология осложнений при диабете» (Epidemiology of Diabetes Interventions Complications (EDIC) пациенты с СД1 прошли комплексное исследование когнитивных функций в начале исследования (средний возраст пациентов был 27 лет) и 18 лет спустя. Результаты показали, что у пациентов с худшим контролем сахара крови (значения гликированного гемоглобина у этих больных > 8,8%) наблюдалось умеренное снижение скорости психомоторных реакций по сравнению с

пациентами с лучшим контролем (гликированный гемоглобин <7,4%) [5]. Частота эпизодов тяжелой гипогликемии не была связана со снижением любых когнитивных функций в этой популяции пациентов. Аналогичные результаты были получены в Стокгольмском исследовании по лечению СД, где через 10 лет когнитивные функции были одинаковыми в группах с плохим и хорошим контролем сахара крови и не были связаны с количеством тяжелых эпизодов гипогликемии [6]. СД1 обычно диагностируется в детском и подростковом возрасте, периоде, который характеризуется быстрыми изменениями и развитием центральной нервной системы, и существует опасение, что головной мозг молодых пациентов может быть более восприимчивым к экстремальным уровням гликемии [7]. В другом проспективном исследовании авторы обнаружили, что при 7-летнем наблюдении взрослых пациентов с СД1 (возраст 34 года при включении в исследование) наблюдалось значительное снижение показателей психомоторных реакций по сравнению с недиабетическим контролем. При этом не было замечено различий в сфере обучения, памяти или решения задач, а наличие пролиферативной ретинопатии, вегетативной невропатии и большая продолжительность СД были связаны с когнитивным снижением [8]. По сравнению с контрольными группами людей без СД, пациенты с СД1 имеют дефицит производительности в нескольких когнитивных областях, включая скорость обработки информации, память, внимание, зрительную и пространственную способность обрабатывать информацию. Такие факторы, как плохой гликемический контроль и наличие микрососудистых осложнений, таких как невропатия и ретинопатия, также были связаны с когнитивной дисфункцией у пациентов с СД1 [9–11].

В нескольких долговременных исследованиях оценивали влияние СД2 на когнитивные функции. Эти исследования проводились среди пациентов среднего и старшего возраста с целью изучения тяжести и скорости изменения когнитивных функций у лиц без деменции с СД2 по сравнению с людьми без СД. Все эти исследования включали относительно короткий период наблюдения – менее 6 лет. Пациентам проводили нейропсихологическое обследование, разное по объему в разных исследованиях, но с изучением всех основных когнитивных функций. Данные этих проспективных исследований показали, что больные с СД2 имеют снижение когнитивных функций, по сравнению со здоровыми контрольной группы по таким показателям, как скорость обработки информации, память и внимание [12–16].

В исследовании Utrecht Diabetic Encephalopathy Study cohort по изучению диабетической энцефалопатии было обнаружено, что исследуемые с СД2 показали плохие результаты по скорости обработки информации, вниманию как на исходном уровне, так и на 4-м году наблюдения по сравнению со здоровыми контрольной группы, однако не было обнаружено ускоренного снижения когнитивных функций у пациентов с СД2 [16]. Напротив, другие исследования обнаружили доказательства ускоренного снижения когнитивных функций в течение 3–6 лет у пациентов с СД2 [14, 15]. Однако только одно из этих исследований показало снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 на исходном уровне по сравнению с контрольной группой [14].

Снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 было связано с большей длительностью диабета и плохим гликемическим контролем [13, 14]. И существует связь между наличием диабетической ретинопатии на исходном уровне и изменениями когнитивных функций с течением времени у пациентов с СД2 [17]. Исходная диабетическая ретинопатия и тяжесть ретинопатии связаны со снижением всех когнитивных функций и снижением скорости обработки информации. Подобная связь не наблюдается для функций памяти. Сосуды сетчатки и мелкие сосуды головного мозга имеют общее происхождение в эмбриогенезе и анатомию, что повышает вероятность того, что изменения в микроциркуляторном русле могут быть причиной как ретинопатии, так и когнитивных изменений [18]. Деменция, вызванная болезнью Альцгеймера или сосудистым заболеванием головного мозга, также связана с СД2. В большом проспективном популяционном когортном исследовании, в котором участвовало более 6000 пожилых людей, наличие СД2 почти удвоило риск развития деменции [19].

В перекрестных исследованиях показано, что пациенты с СД2 имеют сниженные когнитивные функции, включая внимание, функцию обработки информации, память, психомоторную эффективность, беглость речи и способность к обучению. Это снижение было связано с плохим гликемическим контролем, большей длительностью СД, наличием микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия и периферическая невропатия [20–23]. Также было показано, что наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония, дислипидемия и депрессия, связано с ухудшением когнитивных функций у пациентов с СД2 [24, 25].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе снижения когнитивных функций у пациентов с СД, не совсем понятны, среди возможных факторов выделяют плохой контроль гликемии, сосудистые заболевания, окислительный стресс, генетическую предрасположенность, инсулинорезистентность и предрасположенность к образованию амилоида [26].

У пациентов с давним, менее строго контролируемым СД2 объем гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга ассоциируется со снижением когнитивных функций, в частности скорости обработки информации. Авторы делают вывод, что болезнь мелких сосудов

головного мозга является основным патогенетическим механизмом в развитии когнитивной дисфункции в данной когорте пациентов [27].

Хроническая гипергликемия и микрососудистые осложнения являются важными факторами риска, общими для диабета 1 и 2 типа. СД2 обычно диагностируется в более старшем возрасте и обычно ассоциируется с ожирением, инсулинорезистентностью, гипертонией и дислипидемией, которые могут оказывать негативное влияние на головной мозг.

У пожилых людей с СД2 когнитивная дисфункция связана с плохим самоконтролем диабета, требующим большей помощи в личном уходе, и повышенным риском госпитализации [28].

Имеются данные, что риск госпитализации для пациентов с СД в 6 раз выше, чем у пациентов без СД. Высокая доля этих госпитализаций обусловлена осложнениями СД как у пациентов с СД 1-го, так и 2-го типа [29]. Такого рода госпитализации являются дорогостоящими и составляют от одной трети до половины общих прямых медицинских расходов на СД в развитых странах [30, 31].

## ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Одной из причин, по которой госпитализируются пациенты с СД, является такое осложнение СД, как диабетическая стопа. Развитие диабетической стопы затрагивает приблизительно 15–25,0% пациентов в определенный момент их жизни. Диабетическая стопа развивается вторично по отношению к диабетической периферической полиневропатии (ДПН) [32].

При ДПН развивается прогрессирующая гибель волокон периферических нервов (соматических и автономных), что проявляется болевым синдромом, нарушениями чувствительности различных модальностей, снижением силы дистальных мышц ног, нарушениями равновесия с падениями, формированием язв стопы, снижением трудоспособности, нарушением сна, ухудшением качества жизни и увеличением смертности у больных СД [33–35]. Известно, что основной причиной формирования поздних осложнений СД является достаточно длительная гипергликемия, хотя известна возможность выявления ДПН у больных с преддиабетом [36, 37]. Патогенез ДПН определяется метаболическими нарушениями в нервных и эпителиальных клетках, которые возникают из-за гипергликемии и приводят к нарушению функции микроциркуляторных сосудов и волокон периферических нервов. В формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет оксидантный стресс, вызывающий блокаду утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов обмена глюкозы, запускающих полиоловый путь утилизации глюкозы, активацию протеинкиназы С и образование большого числа конечных продуктов избыточного гликирования белков (AGEs). Оксидантный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне недо-

статочной активности собственной антиоксидантной системы организма, выступает запусковым фактором для нарушения обмена глюкозы.

## ЛЕЧЕНИЕ

Патогенетическое лечение ДПН основано на современных представлениях о механизмах ее возникновения и прогрессирования. В частности, используются препараты, обладающие антиоксидантным эффектом, среди которых хорошо доказана эффективность при ДПН альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты (АЛК) [38]. В зарубежной и отечественной литературе опубликовано большое число обзоров, посвященных применению АЛК при ДПН [39–41]. АЛК может использоваться в виде внутривенных капельных инфузий и в таблетированной форме. Альфа-липоевая кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование  $\alpha$ -кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглутарат [39]. В России применяются различные препараты АЛК, один из которых – Берлитион (фирма «БерлинХеми», Германия). Для удобства использования препарат выпускается в дозе 300 и 600 мг. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования, и представляет собой рацемическую смесь R(+)- и S(–)-изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо – в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается в основном из R(+)-изоформы до дигидролипоевой кислоты, которая и обеспечивает основные терапевтические эффекты, в частности, за счет действия в качестве «ловушки» основного свободного радикала – супероксида. Дигидролипоевая кислота не используется в качестве лекарственного препарата, так как при хранении легко окисляется. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечено улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [42, 43]. Многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые кли-

нические исследования показали высокую эффективность внутривенного капельного введения и перорального приема альфа-липоевой кислоты у больных с ДПН [44].

Среди других эффективных препаратов, применяющихся в терапии неврологических осложнений СД, применяют дипиридабол (Курантил).

Дипиридабол имеет комплексный механизм действия:

1. Антиагрегационный – нормализует соотношения простациклин-тромбоксан A2, ингибируя ФДЭ тромбоцитов и снижая в них уровень кальция, уменьшает агрегацию тромбоцитов и тормозит тромбообразование.
2. Антиадгезивный – улучшает микроциркуляцию за счет уменьшения адгезии тромбоцитов и улучшения их деформируемости.
3. Ангиопротективный – стимулирует аденозиновые рецепторы и, усиливая синтез эндотелиального фактора роста и ангиогенеза, увеличивает плотность капилляров и интенсивность коллатерального кровотока.
4. Вазодилатирующий – активирует синтез простациклина сосудистой стенки и эндотелиального оксида азота.
5. Иммуномодулирующий как производное пиримидина является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона и повышает неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Исходя из механизмов действия, дипиридабол (Курантил®) рекомендуется для лечения и профилактики как острых, так и хронических форм цереброваскулярной патологии, в том числе микроангиопатии, связанной с СД.

Препарат Курантил® выпускается в виде таблеток по 25 и 75 мг, покрытых оболочкой, – Курантил №25 и Курантил №75. Рекомендуемая доза препарата при дисциркуляторной энцефалопатии 75–225 мг в сутки, продолжительность лечения подбирается врачом индивидуально [45].

Существенной доли госпитализаций по поводу острых или хронических состояний в связи с СД можно вполне избежать с помощью адекватной и эффективной амбулаторной помощи. Ранняя диагностика, эффективное лечение и соответствующее обучение могут улучшить управление СД, предотвратить развитие и усугубление осложнений, связанных с СД, и уменьшить количество госпитализаций.



Поступила/Received 25.04.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aypak C., Koç A., Yıkılkan H., Görpelioğlu S. Diabetic foot care: self reported practise among patients attending family medicine outpatient clinics. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2012;34(4):423–428.
2. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 Jan;5(1):64–74.
3. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1353:60–71. doi: 10.1111/nyas.12807. Epub 2015 Jul 1.
4. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M., Biessels G.J., Wessels A.M., Simsek S., Snoek F.J., Heine R.J. Diabetic encephalopathy: A concept in need of a definition. *Diabetologia*. 2006 Jun;49(6):1447–8. Epub 2006 Apr 6.
5. Diabetes Control and Complications Trial. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., Silvers N., Cleary P., Waberski B., Burwood A., Weinger K., Bayless M., Dahms W., Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1842–52.
6. Reichard, P., Pihl, M., Rosenqvist, U. Complications in IDDM are caused by elevated blood glucose level: the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) at 10-year follow up. *Diabetologia*. 1996;39:1483–1488.
7. Arbelaez A.M., Semenkovich K., Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr. Diab*. 2013;14:541–553.
8. Ryan C.M., Geckle M.O. & Orchard T.J. Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*. 2003;46:940–948.



9. Perantie D.C., Lim A., Wu J., et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diab.* 2008;9:87–95.
10. Northam E., Rankins D., Lin A., et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diab. Care.* 2009;32:445–50.
11. Ohmann S., Popow C., Rami B., König M., Blaas S., Fliri C., Schober E. Cognitive functions and glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *Psychol. Med.* 2010 Jan;40(1):95–103. doi: 10.1017/S0033291709005777. Epub 2009 Apr 29.
12. Nooyens A.C., Baan C.A., Spijkerman A.M., Verschuren W.M. Type 2 diabetes and cognitive decline in middle-aged men and women: the Doetinchem Cohort Study. *Diabetes Care.* 2010 Sep;33(9):1964–9. doi: 10.2337/dc09-2038. Epub 2010 Jun 2.
13. Kanaya A.M. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo study cohort. *Arch. Intern. Med.* 2004;164:1327–1333.
14. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A., et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:174–180.
15. Hassing L., Grant M., Hofer S., et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J. Intl. Neuropsychol. Soc.* 2004;10:599–607.
16. van den Berg E., Reijmer Y.D., de Bresser J., Kessels R.P., Kappelle L.J., Biessels G.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010 Jan;53(1):58–65. doi: 10.1007/s00125-009-1571-9. Epub 2009 Oct 31.
17. Hugenschmidt C.E., Lovato J.F., Ambrosius W.T., et al. The cross-sectional and longitudinal associations of diabetic retinopathy with cognitive function and brain MRI findings: the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diab. Care.* 2014;37:3244–3252.
18. Patton N., Aslam T., MacGillivray T., et al. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J. Anat.* 2005;206:319–348.
19. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999 Dec 10;53(9):1937–42.
20. Manschot S.M., Brands A.M.A., der Grond J., et al. Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:1106–1113.
21. Ebady S. Investigation on the relationship between diabetes mellitus type 2 and cognitive impairment. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2009;82:305.
22. Grodstein F., Wilson R.S., Chen J., et al. Type 2 diabetes and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Diab. Care.* 2001;24:1060–1065.
23. Ding J., Strachan M.W.J., Reynolds R., et al. Diabetic retinopathy and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes.* 2010;59:2883.
24. Kivipelto M., Helkala E.L., Hänninen T., et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: a population-based study. *Neurology.* 2001;56:1683–1689.
25. DeCarli C., Miller B.L., Swan G.E., et al. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch. Neurol.* 2001;58:643–647.
26. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet.* 2012 Jun 16;379(9833):2291–9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2. Epub 2012 Jun 9.
27. Mankovsky B., Zherdova N., van den Berg E., Biessels G.J., de Bresser J. Cognitive functioning and structural brain abnormalities in people with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2018 Dec;35(12):1663–1670. doi: 10.1111/dme.13800. Epub 2018 Sep 19.
28. Sinclair A.J., Gilling A.J., Bayer A. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. *Diab. Res. Clin. Pract.* 2000;50:203–212.
29. Lara-Rojas C.M., Pérez-Belmonte L.M., López-Carmona M.D., Guisjarro-Merino R., Bernal-López M.R., Gómez-Huelgas R. National trends in diabetes mellitus hospitalization in Spain 1997–2010: Analysis of over 5.4 millions of admissions. *Eur. J. Intern. Med.* 2019;60:83–89.
30. Mata-Cases M., Casajuana M., Franch-Nadal J., Casellas A., Castell C., Vinagre I., Mauricio D., Bolibar B. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: A population-based study in Catalonia, Spain. *Eur. J. Health Econ.* 2016;17:1001–1010.
31. Котова О.В. Диабетическая автономная полинейропатия. *Фарматека.* 2012;6:40–44. [Kotova O.V. Diabetic autonomous polyneuropathy. *Pharmateca [Farmateka].* 2012;6:40–44.] (In Russ.)
32. Yıldırım Usta Y., Dikmen Y., Yorgun S., Berdo İ. Predictors of foot care behaviours in patients with diabetes in Turkey. *Peer J.* 2019 Feb 8;7:e6416. doi: 10.7717/peerj.6416. eCollection 2019.
33. Строков И.А. Диабетическая нейропатия. Эндокринология. Руководство для врачей. Под редакцией В.В. Потемкина. М.: МИА. 2013:385–401. [Strokov I.A. Diabeticheskaya neyropatiya. *Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachev. Pod redaksiyei V.V. Potemkina.* M.: MIA. 2013:385–401.] (In Russ.)
34. 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.] (In Russ.)
35. Рябоконь И.В., Акарачкова Е.С., Вершинина С.В., Котова О.В. Диабетическая нейропатия: от патогенеза к терапии. *Consilium Medicum.* 2014;16(2):40–43. [Ryabokon I.V., Akarachkova E.S., Vershina S.V., Kotova O.V. Diabetic neuropathy: from pathogenesis to therapy. *Consilium Medicum [Consilium Medicum].* 2014;16(2):40–43.] (In Russ.)
36. Feldman E.L., Nave K.A., Jensen T.S., Bennet D.L.H. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron.* 2017;93:1296–1313.
37. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Диабетическая автономная полинейропатия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(2):169–173. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Diabetic autonomous polyneuropathy. *Journal of Neurology and Psychiatry named after A.V. Akarachkova, E.S. Diabetic autonomous polyneuropathy.* S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(2):169–173.] (In Russ.)
38. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Кардиальная автономная полинейропатия: роль метаболической терапии. *Consilium Medicum.* 2016;18(4):28–30. [Kotova O.V., Akarachkova E.S. Cardiac autonomous polyneuropathy: the role of metabolic therapy. *Consilium Medicum [Consilium Medicum].* 2016;18(4):28–30.] (In Russ.)
39. Rochette L., Ghibu S., Muresan A. et al. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(12):1021–1027.
40. Papanas N., Ziegler D. Efficacy of lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721–2731.
41. Бреговский В.Б., Храмылин В.Н., Демидова И.Ю. и др. Диабетическая дистальная полинейропатия: обзор современных рекомендаций. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015;1(9):60–68. [Bregovskiy V.B., Khramilin V.N., Demidova I.Yu et al. Diabetic distal polyneuropathy: review of modern recommendations. *Annals of clinical and experimental neurology [Annaly klinicheskoy i jeksperimental'noj neurologii].* 2015;1(9):60–68.] (In Russ.)
42. Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др. Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии. *Бюлл. эксперимент. биол. и медиц.* 2000;10(130):437–441. [Strokov I.A., Manukhina E.B., Bakhtina L.Yu et al. State of endogenous protector systems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with polyneuropathy: effect of antioxidant therapy. *Bull. of experiment. biol. and medic. [Bjull. jeksperiment. biol. i medic.].* 2000;10(130):437–441.] (In Russ.)
43. Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med.* 1999;22:1495–1500.
44. Строков И.А., Фокина А.С., Ахмеджанова Л.Т., Баринов А.Н. Модернизация представлений о диабетической полинейропатии в период 2010–2018 гг. *Трудный пациент.* 2018;12(16):16–20. [Strokov I.A., Fokina A.S., Akhmedzhanova L.T., Barinov A.N. Modernization of the concept of diabetic polyneuropathy in the period 2010–2018. *Difficult patient [Trudnyj pacient].* 2018;12(16):16–20.] (In Russ.)
45. Дадашева М.Н., Подрезова Л.А., Каравашкина Е.А., Смирнова Л.А., Вишнякова Т.И. Роль антиагрегантной терапии при цереbroваскулярной патологии. Клинический опыт применения дипиридамола. *Трудный пациент.* 2011;4:24–27. [Dadasheva M.N., Podrezova L.A., Karavashkina E.A., Smirnova L.A., Vishnyakova T.I. The role of antiplatelet therapy in cerebrovascular pathology. Clinical experience of application of dipyrindamol. *Difficult patient [Trudnyj pacient].* 2011;4:24–27.] (In Russ.)