

# Сахарный диабет и центральная нервная система

Е.В. СУРКОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

В обзоре рассматриваются современные представления о состоянии центральной нервной системы (ЦНС) при сахарном диабете (СД). Обсуждается отношение к термину «диабетическая энцефалопатия». Рассматриваются данные исследований когнитивных функций при СД 1-го и 2-го типов, а также результаты визуализации мозговых структур, полученные с использованием современных технологий. Приводятся результаты изучения факторов, индуцирующих изменения мозга при СД и связанных с ними когнитивных расстройств. Представлены доказательства более весомого влияния на указанные процессы гипергликемии по сравнению с гипогликемией, перечислены другие возможные факторы воздействия помимо контроля уровня глюкозы в крови. Изложены современные взгляды на функции инсулина в ЦНС и связь центральной инсулинорезистентности с болезнью Альцгеймера. Приведены актуальные данные по применению интраназального инсулина, которое носит пока исследовательский характер, но, как позволяют судить полученные результаты, может в будущем явиться перспективным методом лечения и профилактики снижения когнитивных функций как у больных СД, так и лиц без СД.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, мозг, когнитивные функции, гипергликемия, гипогликемия, инсулин, инсулинорезистентность, болезнь Альцгеймера.

## Diabetes mellitus and the central nervous system

E.V. SURKOVA

Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review considers the current views on the central nervous system (CNS) in diabetes mellitus (DM). It discusses an attitude towards the term «diabetic encephalopathy». The data of investigations of cognitive functions in types 1 and 2 DM and the brain structural imaging results obtained using up-to-date technologies are considered. The results of studies of the factors that induce cerebral changes in DM and their associated cognitive impairments are given. There is evidence that hyperglycemia has a more considerable impact on the above processes than hypoglycemia; other possible factors, apart from blood glucose control, are set out. The current views on the function of insulin in the CNS and the relationship of central insulin resistance to Alzheimer's disease are outlined. There are current data on intranasal insulin application that is still exploratory, but, as might be judged from the findings, may be a promising method for the treatment and prevention of cognitive decline in both patients with DM and those without this condition.

*Keywords:* diabetes mellitus, brain, cognitive functions, hyperglycemia, hypoglycemia, insulin, insulin resistance, Alzheimer's disease.

АГ — артериальная гипертензия  
БА — болезнь Альцгеймера  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
СД — сахарный диабет  
СД-1 — СД 1-го типа

СД-2 — СД 2-го типа  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
УГК — уровень глюкозы в крови  
ЦНС — центральная нервная система  
HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин

**Когнитивные функции и изменения мозга при сахарном диабете.** Сахарный диабет (СД) в современном мире достиг эпидемической распространенности, и она продолжает увеличиваться преимущественно за счет СД 2-го типа (СД-2). В 2015 г. число больных СД на планете составило 415 млн, а к 2040 г. ожидается его увеличение до 642 млн [1]. Опасность заболевания заключается в инвалидизации пациентов и преждевременной смерти, связанных с развитием осложнений СД.

Понимание воздействия СД на различные органы стало появляться в 20-х годах прошлого века с открытием инсулина и приходом его в клиническую практику. Продление жизни пациентов позволило наблюдать развитие поражений таких органов и структур, как сетчатка глаза (ретинопатия), почечный клубочек (нефропатия), периферические нервы (невропатия), крупные артерии (макроангиопатии). Можно утверждать, что перечисленные осложнения СД хорошо изучены и при правильном подходе в большой мере предотвратимы.

Значительно менее четкие представления сформировались и сохраняются в области состояния центральной нервной системы

(ЦНС) при СД. Первой публикацией, в которой описано влияние СД на ЦНС, а именно связанная с СД когнитивная дисфункция, считают статью W. Miles и H. Root [2]. В 1950 г. для обозначения осложнений СД со стороны ЦНС, приводящих к когнитивным нарушениям, введен термин «диабетическая энцефалопатия» [3]. В настоящее время этот термин имеет скорее историческое значение, так как введен во времена крайне ограниченных терапевтических возможностей, что обуславливало тяжелое течение заболевания с развитием множественных органических поражений, в том числе с выраженными нарушениями нервной системы. Этот термин применялся преимущественно в отношении СД 1-го типа (СД-1) и не учитывал изменений, вносимых другими факторами помимо уровня глюкозы в крови (УГК), например, возрастом, повышением артериального давления, дислипидеми-

### Контактная информация:

Суркова Елена Викторовна — г.н.с. Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр»; 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11; e-mail: elenasurkova@mail.ru

ей, гиперкоагуляцией и т.д. [4]. Кроме того, термин «диабетическая энцефалопатия» имеет отчетливый негативный оттенок и вряд ли применим к легким и умеренным когнитивным нарушениям, обычно наблюдаемым у пациентов с СД [5]. Но более всего важно, что он не имеет четких дефиниций, в связи с чем очень редко употребляется в современной зарубежной научной литературе [6] и, возможно, несколько чаще в отечественной литературе [7, 8].

Встречаются предложения о его замене, например, на «связанное с СД когнитивное снижение» [5], однако систематической деятельности в этом направлении пока не отмечается.

В последние годы накоплено большое количество данных о состоянии ЦНС при СД — они получены прежде всего с применением современных методов визуализации мозга: магнитно-резонансной томографии (МРТ), функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и др. И все же в этой области остается еще множество неясных вопросов и противоречивых представлений. Особый интерес проблема повреждений мозговых структур и нарушения мозговых функций при СД представляет в связи с высокой актуальностью таких явлений, как деменция, когнитивная дисфункция, все более распространяющихся в современном мире в связи с ростом продолжительности жизни, старением населения, существенно влияющих на качество жизни пациентов [9].

Распространенность когнитивной дисфункции при СД сложно оценить, так как ее показатель зависит от применяемых диагностических инструментов. Представлена когнитивная дисфункция при СД со сниженной эффективностью по нескольким доменам, более всего замедлением мыслительных процессов и пониженной их гибкостью [10].

Исследования, проведенные в последние годы с участием детей и молодых больных СД-1 [11, 12], демонстрируют небольшое снижение общего коэффициента интеллекта (IQ), а также таких функций, как внимание, скорость обработки информации, что особенно очевидно при раннем начале заболевания (до 5 лет). Более низкие учебные достижения у детей с СД по сравнению со здоровыми сверстниками отражают функциональные последствия этого когнитивного дефицита [13, 14]. В целом в настоящее время преобладает мнение, что у молодых пациентов с СД-1, действительно, имеется некоторый когнитивный дефицит, однако причины его неясны.

Следует отметить, что есть данные, которые свидетельствуют о практическом отсутствии различий в интеллектуальном статусе, памяти и эмоциональных характеристиках молодых пациентов с СД-1 с ранним началом заболевания по сравнению со сверстниками без СД [15].

В обзоре G. Biessels, Y. Reijmer [16], посвященном выявляемым на МРТ изменениям мозга при СД, авторы сообщают, что при СД-1 обнаруживаются аномалии мозга, которые можно связать с когнитивными нарушениями. Изменения при СД-1 носят скорее диффузный характер и отражают небольшие сокращения объемов и изменения коннективности. Фокальные сосудистые повреждения не являются ключевой МРТ-характеристикой молодых взрослых с СД-1. Частично изменения у пациентов этой категории могут быть следствием влияния СД на развитие мозга в детстве.

Известно, что детский мозг наиболее чувствителен к метаболическим и иным воздействиям. На примере исследования большой когорты детей от 4 до 10 лет с СД и без него показано, что рано развившийся СД влияет на формирование общих и регионарных объемов белого и серого вещества. У детей с СД замедленный рост объемов тесно ассоциирован с гипергликемией и вариабельностью УГК, оцененных разными методами, включая определение гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и непрерывное мониторирование УГК [17].

**УГК: ассоциации с когнитивными функциями и изменениями мозга.** Среди факторов, индуцирующих изменения мозга при СД (СД-1), как приоритетный рассматривается гипергликемия [17–20].

Большой интерес представляют результаты крупного исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), включавшего 1441 пациента с СД-1, и его продолжения EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study) с 1141 участником (суммарный срок наблюдения в этих исследованиях составил 18 лет). Одной из задач исследования являлась оценка у данной обширной когорты длительно наблюдавшихся пациентов когнитивных функций с помощью батареи широко используемых валидированных тестов [21]. Показано, что состояние углеводного обмена (хроническая гипергликемия), представленное как уровень HbA<sub>1c</sub>, и наличие таких хронических осложнений, как диабетическая ретинопатия и диабетическая нефропатия (развитие которых также является отражением длительно поддерживаемого неудовлетворительного контроля УГК), ассоциированы со снижением психомоторных функций. Напротив, не обнаружено ассоциаций когнитивных функций с повторными эпизодами тяжелой<sup>1</sup> гипогликемии, а также артериальной гипертензией (АГ) и гиперхолестеринемией [21].

В исследовании J. Antenor-Dorsey и соавт. [22] с применением чувствительных МРТ-техник у молодых пациентов с СД-1 (контроль составляли сиблинги) обнаружены изменения белого вещества в верхней теменной доле и таламусе. Исследуемые с 3 и эпизодами более выраженной гипергликемии в анамнезе обнаруживали изменения в верхней теменной доле и гиппокампе. Течение же заболевания с эпизодами тяжелой гипогликемии и хронически неудовлетворительным контролем УГК в этом исследовании не ассоциировано с изменениями мозга. Относительно взаимосвязи повреждений мозга с эпизодами гипогликемии при СД-1 имеются разнообразные данные [23], которые будут рассмотрены далее. Ассоциация изменений белого вещества в верхней теменной доле с гипергликемией обнаружена и в других исследованиях [24].

Изменения мозга, ассоциирующиеся с СД-2, как сообщают авторы цитированного обзора [16], включают общую кортикальную и субкортикальную атрофию с некоторыми вариациями по отделам мозга и проявлениями поражения малых сосудов, в основном лакунарных инфарктов. Данная патология малых сосудов, как представляется, вносит вклад в формирование аномалий функциональных и структурных связей, что является еще одной МРТ-характеристикой СД-2, имеющей явную связь с когнитивной дисфункцией. Проблемой является отделение влияния СД и ассоциированного с СД риска развития сосудистых осложнений от обычного возрастного процесса. В качестве модифицируемых факторов риска, очевидно, можно рассматривать хроническую гипергликемию, инсулинорезистентность, АГ; кроме того, могут играть роль воспаление, окислительный стресс, гипоперфузия, дегенеративные процессы альцгеймеровского типа.

Соответственно относительно больных СД-2 говорить об изолированном влиянии гликемического фактора на ЦНС очень сложно; необходимо принимать во внимание позднее начало заболевания (в большинстве случаев после 40 лет), сопряженность с избыточной массой тела и множественными рисками развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), частично перечисленными ранее.

Следует отметить, что исследования, посвященные состоянию ЦНС при СД-2, часто сосредоточены на проблемах расстройств мозгового кровообращения [25–27] и мало затрагивают собственно фактор УГК ввиду трудностей выделения его из совокупности других факторов влияния. В то же время оценка воздействия УГК на ЦНС при СД-2 представляет значительный интерес.

В качестве успешного примера можно привести раздел крупного исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), включавшего пациентов с СД-2, в том числе с сопутствующими ССЗ. Оценка результатов МРТ 488 участников исследования ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes) исходно и через 40 мес показала, что у пациентов с большей длительностью СД имеется меньший объем серого вещества, особенно в отдельных участках лобных и затылочных долей мозга. Динамическая оценка позволила продемонстрировать, что интенсивная сахароснижающая

<sup>1</sup>Тяжелой называют гипогликемию, при которой потребовалась помощь другого лица, с потерей сознания или без нее.

терапия (приводящая к лучшим показателям углеводного обмена) замедляет уменьшение объемов серого вещества, особенно в участках, смежных с теми, которые, как представляется, ассоциированы с влиянием СД [28].

**Эффекты инсулина в ЦНС.** Долгое время мозг рассматривался как не чувствительный к инсулину орган, в отличие от основных органов-мишеней инсулина: скелетных мышц, жировой ткани и печени [41]. Данные о влиянии инсулина на мозг появились приблизительно 35 лет назад благодаря исследованиям, показавшим, что гипоталамические эффекты инсулина регулируют периферический энергетический гомеостаз [42]. Инсулиновые рецепторы также обнаружены в других отделах мозга, в частности в гиппокампе, ключевом центре памяти и обучения. К настоящему времени стало ясно, что патология действия инсулина на ЦНС может быть ассоциирована с некоторыми заболеваниями, не только с ожирением и СД-2, которые обусловлены периферической инсулинорезистентностью, но также с болезнью Альцгеймера (БА) [43–45].

Как продемонстрировано в работах S. Ноуег [46–48], уже на ранних стадиях БА утилизация глюкозы в мозге снижается на 45%, и в целом нарушение метаболизма в мозге сходно с таковым при СД-2.

На аутопсии мозга умерших пациентов с БА обнаружено существенное снижение экспрессии трофических факторов инсулина и инсулиноподобных факторов роста, их рецепторов, а также белков субстрата инсулинового рецептора, причем эти аномалии нарастают с прогрессированием деменции и нейродегенерации [49, 50].

Понимание того, что БА ассоциирована как с дефицитом инсулина и инсулиноподобных факторов роста, так и с резистентностью к данным субстанциям, большей частью ограниченными рамками ЦНС, привело исследователей к выводу, что БА представляет собой специфичную, реализующуюся в мозге форму СД, в связи с чем возник широко применяющийся в отношении БА в последние годы термин «диабет 3-го типа» [49].

Клинические исследования демонстрируют, что острое и хроническое интраназальное введение инсулина может улучшать когнитивные функции и память у здоровых испытуемых разного возраста, а также у пациентов со снижением когнитивных функ-

ций без СД. Такой путь введения инсулина минует гематоэнцефалический барьер и позволяет избежать системного эффекта [51–54]. Интраназальный инсулин быстро проникает в цереброспинальную жидкость и связывается с рецепторами в лобных долях, лимбической системе, гипоталамусе и других отделах мозга [55, 56].

В исследовании V. Novak и соавт. [57] интраназальный инсулин назначался пациентам с СД-2 (средний возраст 62 года). Авторы сообщают о безопасном эффекте, не влияющем на системный обмен глюкозы, заключающемся в улучшении когнитивных функций (визуально-пространственной памяти), предположительно опосредованном вазореактивными механизмами преимущественно в передних отделах мозга.

Еще одна недавняя публикация также с участием V. Novak [58] рассматривает положительные результаты применения интраназального инсулина у пациентов с СД-2. Отмечено возрастание функциональной коннективности мозговых отделов, регулирующих память и сложное когнитивное поведение.

Таким образом, интраназальное введение инсулина может оказаться перспективным методом лечения и профилактики снижения когнитивных функций как у больных СД, так и у лиц без СД. Однако потребуются еще немало проспективных исследований с включением большего количества пациентов для выявления всех аспектов эффективности и безопасности такого вмешательства. Исследования должны охватывать многие возможные факторы влияния, в том числе генетические, такие, например, как фенотип ApoEε4, так как имеются сообщения, что применение интраназального инсулина при нарушениях памяти эффективно лишь в отсутствие аллеля ApoEε4, известного как фактор риска развития БА [59].

Изучение особенностей состояния ЦНС при СД — быстро развивающаяся область медицины на стыке эндокринологии, неврологии, медицинских технологий визуализации, генетики и других специальностей. Результаты последних исследований обещают продвижение не только в направлении профилактики и лечения осложнений СД, но более широкого спектра заболеваний и состояний, таких, как БА, когнитивная дисфункция, деменция, составляющих одну из наиболее острых медицинских и социальных проблем современности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 7<sup>th</sup> Edition, Brussels; 2015.
2. Miles WR, Root HF. Psychological tests applied to diabetic patients. *Arch Int Med.* 1922;30:767-777.
3. DeJong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis.* 1950;111:181-206.
4. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Орлов Ю.Ю., Шестакова М.В. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения. *Сахарный диабет.* 2008;1:61-66.
5. Mijnhout GS, Scheltens P, Diamant M, Biessels GJ, Wessels AM, Simsek S, Snoek FJ, Heine RJ. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition. *Diabetologia.* 2006;49:1447-1448.
6. Sima AAF. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2010;47(4):279-293.  
doi:10.1007/s00592-010-0218-0
7. Строков И.А., Захаров В.В., Строков К.И. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012; 4(2S):30-40.
8. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В. Энцефалопатия у больных сахарным диабетом II типа. Клиника и лечение. *Неврологический журнал.* 2001;3:35-37.
9. Seaquist ER. The Final Frontier: How Does Diabetes Affect the Brain? *Diabetes.* 2010;59:4-5.  
doi:10.2337/db09-1600
10. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care.* 2005;28:726-735.
11. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:1892-1897.
12. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CI, Garralda ME. Neurocognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta analysis. *J Pediatr Psychol.* 2009;34:271-282.  
doi:10.1093/jpepsy/jsn074
13. Dahlquist G, Källén B. Swedish Childhood Diabetes Study Group. School performance in children with type 1 diabetes — a population-based register study. *Diabetologia.* 2007;50:957-964.
14. Northam EA, Lin A, Finch S, Werther GA, Cameron FJ. Psychosocial wellbeing and functional outcomes in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2010;33:1430-1437.  
doi:10.2337/dc09-2232
15. Ly TT, Anderson M, Mcnamara K, Davis EA, Jones TW. Neurocognitive Outcomes in Young Adults With Early-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:2192-2197.  
doi:10.2337/dc11-0697

16. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain Changes Underlying Cognitive Dysfunction in Diabetes: What Can We Learn From MRI? *Diabetes*. 2014; 63:2244-2252.  
doi:10.2337/db14-0348
17. Maurus N, Mazaika P, Buckingham B, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Cheng P, Kollman C, Beck RW, Ruedy K, Aye T, Fox L, Arbelaez AM, Wilson D, Tansey M, Tamborlane W, Peng D, Marzelli M, Winer KK, and Reiss AL, for the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal Assessment of Neuroanatomical and Cognitive Differences in Young Children With Type 1 Diabetes: Association With Hyperglycemia. *Diabetes*. 2015; 64:1770-1779.  
doi:10.2337/db14-1445
18. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, McCrimmon RJ, Ian J, Deary IJ. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*. 2005;28:1431-1437.
19. Marzelli MJ, Mazaika PK, Barnea-Goraly N, Hershey T, Tsalikian E, Tamborlane W, Maurus N, Reiss AL, for the Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2014;63:343-353.  
doi:10.2337/db13-0179
20. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, Marzelli M, Hershey T, Weinzimer SA, Aye T, Buckingham B, Maurus N, White NH, Fox LA, Tansey M, Beck RW, Ruedy KJ, Kollman C, Cheng P, Reiss AL. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:332-340.  
doi:10.2337/dc13-1388
21. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, Dahms W and the DCCT/EDIC Research Group. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort. *Diabetologia*. 2011;54:245-255.  
doi:10.1007/s00125-010-1883-9
22. Antenor-Dorsey JAV, Meyer E, Rutlin J, Perantie DC, White NH, Arbelaez AM, Shimony JS, Hershey T. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:581-589.  
doi:10.2337/db12-0696
23. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, Lugar HM, Black KJ, White NH, Hershey T. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*. 2011;60:3006-3014.  
doi:10.2337/db11-0589
24. Perantie DC, Wu J, Koller JM, Lim A, Warren SL, Black KJ, Sadler M, White NH, Hershey T. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2331-2337.
25. Янишевский С.Н. Поражение головного мозга при сахарном диабете 2 типа (клинико-морфологическое исследование): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2014.
26. Камчатнов П.Р., Мартынов М.Ю., Чугунова Л.А., Умарова Х.Я., Ясманова А.Н., Чугунов А.В. Расстройства мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом. *Лечебное дело*. 2005;3:67-73.
27. Семенова И.В. Клинико-диагностические особенности ранних когнитивных расстройств у больных сахарным диабетом 2 типа с хронической ишемией головного мозга: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
28. Erus G, Battapady H, Zhang T, Lovato J, Miller ME, Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Davatzikos Ch. Spatial Patterns of Structural Brain Changes in Type 2 Diabetic Patients and Their Longitudinal Progression With Intensive Control of Blood Glucose. *Diabetes Care*. 2015;38:97-104.  
doi:10.2337/dc14-1196
29. Tong J, Geng H, Zhang Z, Zhu X, Meng Q, Sun X, Zhang M., Qian R, Sun L, Liang Q. Brain metabolite alterations demonstrated by proton magnetic resonance spectroscopy in diabetic patients with retinopathy. *Magn Reson Imaging*. 2014;32:1037-1042.  
doi:10.1016/j.mri.2014.04.020
30. Mazaika PK, Weinzimer SA, Maurus N, Buckingham B, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Aye T, Fox L, Wilson DM, Tansey M, Tamborlane W, Peng D, Raman M, Marzelli M, Reiss AL. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016;65:476-485.  
doi:10.2337/db15-1242
31. Malone JI, Hanna S, Saporta S, Mervis RF, Park CR, Chong L, Diamond DM. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:531-539.
32. McLaurin J, Franklin T, Chakrabarty A, Fraser PE. Phosphatidylinositol and inositol involvement in Alzheimer amyloid-beta fibril growth and arrest. *J Mol Biol*. 1998;278:183-194.
33. Malone JI. Diabetic Central Neuropathy: CNS Damage Related to Hyperglycemia. *Diabetes*. 2016;65:355-357.  
doi:10.2337/db15-0034
34. Malone JI, Hanna S, Saporta S, Mervis RF, Park CR, Chong L, Diamond DM. Hyperglycemia NOT hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:531-539.
35. Zhang Z, Lovato J, Battapady H, Davatzikos Ch, Gerstein HC, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Murray A, Punthakee Z, Tirado AA, Williamson J, Bryan RN, Miller ME. Effect of Hypoglycemia on Brain Structure in People With Type 2 Diabetes: Epidemiological Analysis of the ACCORD-MIND MRI Trial *Diabetes Care*. 2014;37:3279-3285.  
doi:10.2337/dc14-0973
36. Northamand E, Cameron FJ. Understanding the diabetes brain: New Technologies but Old Challenges. *Diabetes*. 2013;62:341-342.  
doi:10.2337/db12-1181
37. Russo VC, Higgins S, Werther GA, Cameron FJ. Effects of fluctuating glucose levels on neuronal cells in vitro. *Neurochem Res*. 2012;37:1768-1782.  
doi:10.1007/s11064-012-0789-y
38. Benedict C, Frey WH 2nd, Schiöth HB, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp Gerontol*. 2011;46:112-115.  
doi:10.1016/j.exger
39. Vincent A. Stiff, twitchy or wobbly: are GAD antibodies pathogenic? *Brain* 2008;131:2536-2537.  
doi:10.1093/brain/awn221
40. Dahlquist G, Källén B. School marks for Swedish children whose mothers had diabetes during pregnancy: a population-based study. *Diabetologia*. 2007;50:1826-1831.
41. De Felice FG, Benedict Ch. A Key Role of Insulin Receptors in Memory. *Diabetes*. 2015;64:3653-3655.  
doi:10.2337/db15-0011

42. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes*. 2005;54:1264-1276.
43. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, Br nner YF, Chapman CD, Hölscher C, Craft S, De Felice FG, Benedict C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2013;27:505-514. doi:10.1007/s40263-013-0076-8
44. Hallschmid M., Shultes B. Central nervous insulin resistance: a promising target in the treatment of metabolic and cognitive disorders? *Diabetologia*. 2009;52:2264-2269. doi:10.1007/s00125-009-1501-x
45. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. Insulin Regulates Brain Function, but How Does It Get There? *Diabetes*. 2014;63:3992-3997. doi:10.2337/db14-0340
46. Hoyer S, Nitsch R. Cerebral excess release of neurotransmitter amino acids subsequent to reduced cerebral glucose metabolism in early-onset dementia of Alzheimer type. *J. Neural Transm.* 1989;75:227-232.
47. Hoyer S. Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp Gerontol*. 2000;35:1363-1372.
48. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2004;490:115-125.
49. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease — is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis*. 2005;7:63-80.
50. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8:247-268.
51. Benedict C, Dodt C, Hallschmid M, Lepiorz M, Fehm HL, Born J, Kern W. Immediate but not long-term intranasal administration of insulin raises blood pressure in human beings. *Metabolism*. 2005;54:1356-1361.
52. Benedict C, Kern W, Schultes B, Born J, Hallschmid M. Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1339-1344. doi:10.1210/jc.2007-2606
53. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29-38. doi:10.1001/archneurol.2011.233
54. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, Perras B, Fehm HL, Kern W, Born J. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept*. 2008;149:79-83. doi:10.1016/j.regpep.2007.06.012
55. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH 2nd. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience*. 2004;127:481-496.
56. Hanson LR, Frey WH 2nd. Intranasal delivery bypasses the blood-brain barrier to target therapeutic agents to the central nervous system and treat neurodegenerative disease. *BMC Neurosci*. 2008;9(3):S5. doi:10.1186/1471-2202-9-S3-S5
57. Novak V, Milberg W, Hao Y, Munshi M, Novak P, Galica A, Manor B, Roberson P, Craft S, Abduljalil A. Enhancement of Vasoreactivity and Cognition by Intranasal Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:751-759. doi:10.2337/dc13-1672
58. Zhang H, Hao Y, Manor B, Novak P, Milberg W, Zhang J, Fang J, Novak V. Intranasal Insulin Enhanced Resting-State Functional Connectivity of Hippocampal Regions in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64:1025-1034. doi:10.2337/db14-1000
59. Reger MA, Watson GS, Green PS, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Cherrier MM, Schellenberg GD, Frey WH, Craft S. Intranasal Insulin Administration Dose-Dependently Modulates Verbal Memory and Plasma Amyloid-beta in Memory-Impaired Older Adults. *J Alzheimer Dis*. 2008;13:323-331.

Поступила 28.04.2016