

Сахарный диабет и когнитивные нарушения

Е.В. Суркова¹, М.М. Танашян², А.И. Беспалов¹, А.В. Наминов²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждаются данные литературы и результаты собственных исследований о влиянии сахарного диабета на когнитивные функции и цереброваскулярную патологию, а также рассмотрены возможные патогенетические механизмы реализации данного влияния. Представлены результаты исследований влияния противодиабетических препаратов на когнитивные функции.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, деменция, болезнь Альцгеймера, антидиабетические препараты, центральная нервная система.

Для цитирования: Суркова Е.В., Танашян М.М., Беспалов А.И., Наминов А.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения: современные представления о патогенезе и данные клинических исследований. Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 112–118. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000362

Diabetes mellitus and cognitive impairment

E.V. Surkova¹, M.M. Tanashyan², A.I. Bepalov¹, A.V. Naminov²¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The review discusses literature data and the results of our own studies on the effect of diabetes on cognitive functions and cerebrovascular pathology, as well as possible pathogenetic mechanisms for the implementation of this effect. The results of studies on the effects of antidiabetic drugs on cognitive function are presented.

Key words: diabetes mellitus, cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, antidiabetic drugs, central nervous system.

For citation: Surkova E.V., Tanashyan M.M., Bepalov A.I., Naminov A.V. Diabetes mellitus and cognitive impairment: current understanding of pathogenesis and clinical trial data. Therapeutic Archive. 2019; 91 (10): 112–118. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000362

БА – болезнь Альцгеймера
ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
КН – когнитивные нарушения
МРТ – магнитно-резонансная томография
HbA1c – гликированный гемоглобин

СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
УКН – умеренные когнитивные расстройства
ЦНС – центральная нервная система

Число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) во всем мире постоянно увеличивается – так, на 2017 г. оно составляло 425 млн человек, а к 2045 г., по экспертной оценке, увеличится до 629 млн. В то же время по медико-социальной значимости СД2 занимает одно из ведущих мест наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [1, 2]. СД2 ассоциирован как с риском развития различных проявлений патологии центральной нервной системы (ЦНС) – с нарушениями мозгового кровообращения, когнитивными нарушениями (КН), деменцией, болезнью Альцгеймера (БА), а также с их более тяжелым течением и неблагоприятными исходами [3, 4].

На сегодняшний день преимущественно изучены макрососудистые поражения ЦНС при СД2, что, вероятно, обусловлено большей доступностью для исследования. Однако увеличивается количество работ, подтверждающих наличие иных патогенетических влияний СД2 на ЦНС, в том числе на когнитивные функции пациентов.

Под когнитивными подразумеваются наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира и взаимодействия с ним. Известны разные классификации КН по тяжести, количеству вовлекаемых когнитивных функций

и этиопатогенезу. По критериям Национального института старения (США) выделяют КН легкой, средней и тяжелой степени [5]. Целый ряд как неврологических, так и соматических заболеваний, включая СД2, способны нарушить гомеостатический контроль в головном мозге и подавить реализацию когнитивных функций.

Индукцированные СД2 или возникшие самостоятельно КН могут играть существенную роль в течении СД2, меняя поведение пациентов. Так, показано, что пациенты с СД2 и КН хуже контролируют свое самочувствие, в том числе реже проводят самоконтроль гликемии, забывают принимать антидиабетические препараты, могут пропускать приемы пищи, менее склонны к обращению за медицинской помощью, испытывают больше трудностей в усвоении новых инструкций, не склонны к смене привычной схемы медикаментозной терапии и т. д. [6]. Все вышеперечисленные проблемы приводят к ухудшению гликемического контроля и, как следствие, к развитию и прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений СД2.

По данным клинических исследований Научного центра неврологии (Москва), КН у пожилых пациентов с СД2 ассоциированы с предшествующими инсультами и субклиническими признаками макрососудистой патологии, включая

атеросклероз [7]. Однако нельзя утверждать, что только сосудистые факторы способны влиять на когнитивный статус пациентов с СД2. При изучении когнитивных функций у 90 пациентов с СД2, из которых у 68% выявлены жалобы на нарушения памяти на текущие события, при этом ни у кого из обследованных не выявлено деменции, а КН диагностировались приблизительно с одинаковой частотой как у больных с СД без значимых сердечно-сосудистых факторов риска, так и в группе с выраженной сердечно-сосудистой клинической симптоматикой. При детальном нейропсихологическом исследовании (краткая шкала оценки психического статуса, батарея тестов для оценки лобной дисфункции, тест рисования часов, тест вербальных ассоциаций и др.) КН обнаружены у 71,1% пациентов, из них у 51,1% они соответствовали критериям умеренных когнитивных расстройств (УКН), а у 20,0% – легких КН [8].

Цереброваскулярная патология и СД

Важнейшей причиной цереброваскулярной патологии на сегодняшний день признаются атеросклероз и его осложнения – атеростеноз, атеротромбоз, атеротромбоземболия, обуславливающие развитие до 80% всей сосудистой патологии головного мозга [9]. У больных СД2 атеросклероз может рассматриваться как одно из проявлений макрососудистых осложнений СД2 [10]. Установлена значительно более высокая частота обнаружения окклюзии и резко выраженного атеростеноза экстракраниальных частей внутренних сонных и позвоночных артерий у больных с СД2 [11]. По результатам исследований, среди всех пациентов с СД, включая молодых, цереброваскулярная патология выявляется в 14,6% случаев [12]. У больных с СД2, в сравнении с большими с другими факторами риска, при нейровизуализации выявляются достоверно более выраженный лейкоареоз и более высокая частота лакунарных инфарктов. Данный факт свидетельствует о негативном влиянии СД на состояние вещества головного мозга, что реализуется через поражения сосудов, но не исключено и непосредственное поражение вещества мозга [13].

Как диабет, так и метаболический синдром ассоциированы с повышенным риском острого нарушения мозгового кровообращения и более выраженным когнитивным дефицитом в его исходе [14]. По данным эпидемиологических исследований, у пациентов с СД манифестация сосудистого поражения мозга чаще проявляется ишемическим инсультом, нежели транзиторными ишемическими атаками [15–17].

Сочетание СД с артериальной гипертензией повышает риск инсульта в 4,5 раза, а в случае его развития данные пациенты имеют более чем 9-кратную вероятность летального исхода в сравнении с больными без этой патологии [18]. В структуре риска развития острых цереброваскулярных осложнений у пациентов с СД 1-го типа (СД1) значимым является прогрессирование микрососудистых осложнений. Так, наличие пролиферативной ретинопатии ассоциировано с увеличением риска развития инсульта в 3 раза (ишемического – в 2,7 раза и геморрагического –

в 3,7 раза). Еще более выраженное влияние оказывало прогрессирование диабетической нефропатии: так, наличие макроальбуминурии увеличивало риски в 4,9 раза (в 5,2 и 3,6 раза для ишемического и геморрагического вариантов соответственно), в то время как на фоне терминальной почечной недостаточности данные риски возрастали до 7,5 раза (5,5 и 14,9). Если у пациента имелись оба осложнения, риск инсульта увеличивался в 6,1 раза (5,7 и 7,4, соответственно) по сравнению с пациентами, у которых данных осложнений не отмечалось [19].

Общезвестно, что нарушения углеводного обмена, в частности уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), тесно связаны с вероятностью развития инсульта: так, повышение HbA1c на 1% сопровождалось увеличением частоты инсульта на 17% [20]. При этом установлено, что относительный риск инсульта увеличивается с ростом уровня HbA1c не только у пациентов с СД, но даже у здоровых людей [21]. Показано, что эффективный гликемический контроль способен снизить риск инсульта, развития КН или уменьшения их выраженности, в то время как повышенный уровень гликированного гемоглобина ассоциирован с увеличением риска развития деменции [22]. В исследовании A. Ramirez и соавт. (2015) принимали участие люди в возрасте 75 лет и старше без наличия деменции по результатам предварительного тестирования. В течение 6 лет пациенты повторно проходили обследование каждые 18 мес. Уровень гликированного гемоглобина 6,5% ассоциировался с повышенным риском развития деменции, а его увеличение всего на 1% повышало данный риск на 40%. Также следует отметить, что факт первичной диагностики СД не влиял на риски развития деменции, если уровень гликированного гемоглобина при этом был ниже 7%. Несмотря на более высокие риски макрососудистых поражений у пациентов с СД, данный фактор не играл ключевой роли. Кроме того, показано, что исходный уровень когнитивных функций не влиял на риск развития деменции за период наблюдения [22].

Особенности нарушения когнитивных функций при СД

Снижение когнитивных функций у больных СД описано уже в 1922 г. в публикации W.R. Miles и H.F. Root. Разумеется, тогда, во времена отсутствия эффективных средств лечения СД (1922-й – год начала применения инсулина), речь шла о пациентах с очень выраженной декомпенсацией углеводного обмена. Однако и сегодняшние результаты многочисленных работ, в которых исследовались когнитивные функции и выполнялось нейропсихологическое тестирование, показывают, что у пациентов с СД (особенно 2-го типа) отмечаются в среднем худшие показатели, чем у здоровых испытуемых того же возраста. По разным данным, отклонения от возрастной нормы обнаруживаются у 20–40% пациентов с СД, однако в большинстве случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным. Выявляются нарушения в тестах на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, способность к переключению, концептуальному мышлению и т. д. [23]. По результатам применения шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), у пожилых пациентов с СД в среднем выявляется оценка на

Сведения об авторах:

Суркова Елена Викторовна – д.м.н., гл.н.с. отд-ния терапии диабета, проф. каф. диабетологии и диетологии; ORCID: 0000-0002-3973-7638

Танашян Маринэ Мовсесовна – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд-нием; ORCID: 0000-00002-5883-8119

Наминов Александр Владимирович – аспирант 1-го неврологического отд-ния; ORCID: 0000-0003-3394-8976

Контактная информация:

Беспалов Алексей Игоревич – аспирант отд-ния терапии диабета с референс-центром обучения; тел.: +7(916)392-17-80; e-mail: fingerless@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1584-5690

1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а в двухлетней перспективе оценка по MMSE в среднем снижается на 0,5 балла быстрее [24, 25]. При этом, однако, авторы считают, что чувствительность данного широко применяемого инструмента для оценки когнитивного дефицита у больных СД недостаточно специфична.

В проспективном исследовании лиц трудоспособного возраста (продолжительность – 20 лет) показано, что наличие СД ассоциируется с увеличением риска развития КН на 19% за период наблюдения, а наличие предиабета и большая длительность заболевания с худшим гликемическим контролем ассоциированы с более выраженным когнитивным дефицитом в старшем возрасте [26]. J.A. Luchsinger и соавт. (2012) указывают, что при СД достоверно чаще встречается амнестический вариант УКН, не зависящий от сопутствующей цереброваскулярной патологии, а неамнестический вариант УКН при СД обусловлен главным образом сопутствующей сосудистой патологией. В то же время в большинстве исследований сделан акцент именно на состоянии памяти пациентов, что может приводить к недостаточной диагностике неамнестического варианта КН [27].

Многочисленные исследования продемонстрировали увеличение риска развития деменции и БА у пациентов с СД в сравнении со здоровыми индивидуумами. В Роттердамском исследовании [28] изучено более 6 тыс. пациентов в возрасте от 55 лет в течение 2-летнего периода с использованием MMSE и Geriatric Mental State schedule (Гериатрической шкалы ментального состояния). Показано двукратное увеличение риска развития деменции у пациентов с СД без инсулинотерапии и увеличение риска до 4,3 раза у пациентов на инсулинотерапии. В другом исследовании продолжительностью 9 лет, в котором приняли участие около 800 испытуемых, у 15% когорты СД уже имелся или развился за время наблюдения, и данные пациенты показали 65% повышение риска развития БА. Еще в одном крупном исследовании пациентов старшей возрастной группы [29], в котором принимали участие более 2500 этнических японцев, проживающих в США, показано увеличение риска развития БА в 1,8 раза, а риска развития сосудистой деменции – в 2,3 раза. Риск развития БА был до 5,5 раза выше у тех пациентов с СД, у которых также выявлен аллель APOE 4e.

Распространенность КН у пациентов с СД старшей возрастной группы наглядно продемонстрирована в исследовании 2011 г., в котором принимали участие 497 900 пациентов с СД в возрасте от 65 лет [30]. Распространенность деменции или КН в возрасте от 65 до 74 лет составила 13,1 и 24,2% для лиц в возрасте от 75 лет. Средний уровень HbA1c составлял $7,0 \pm 1,3\%$ для всех участников и $6,9 \pm 1,3\%$ для пациентов с деменцией. Доля участников, получавших инсулин, была выше среди пациентов с деменцией или КН (30%), чем среди лиц без данных нарушений (24%). Из всех участников, получавших инсулин, наиболее частые эпизоды гипогликемий отмечались у пациентов с деменцией (26,5%) и КН (19,5%), в отличие от пациентов без данных нарушений (14,4%).

Важно отметить, что существовавшее ранее мнение о том, что снижение когнитивных функций у пациентов с нарушением углеводного обмена проявляется преимущественно в старшей возрастной группе, в настоящее время подвергается сомнению. Так, в австралийском когортном исследовании, охватившем 12-летний период и более 11 тыс. участников [31], выявлено, что наличие СД на момент начала исследования ассоциировалось со сниженной скоростью обработки информации как в младших (25–59 лет), так и в более старших (> 60 лет) возрастных группах. В то же время у молодых мужчин без СД, но с более высоким уров-

нем HbA1c и гликемией натощак выявлено снижение когнитивных функций при контроле через 5 и 12 лет. Данная ассоциация не прослеживалась в старшей возрастной группе и у женщин. Результаты этого исследования особенно интересны в свете данных о том, что ускорение темпов возрастной атрофии головного мозга у пациентов с СД отмечается раньше, чем развивается сосудистое поражение вещества головного мозга [32], что может указывать на важную роль в том числе и несосудистых факторов в развитии атрофии мозговых структур и КН.

Данные об исходных показателях когнитивных функций и темпах их снижения в исследованиях пациентов старшей возрастной группы зачастую носят противоречивый характер. Многие работы показывают ускоренные темпы снижения когнитивных функций у пациентов с СД [33, 34]. Однако разнообразие методологических подходов, неоднородность дизайна исследований затрудняют систематизацию и сопоставление результатов подобных исследований [35]. За период наблюдения 3069 пациентов в возрасте 72–96 лет, у 9,3% из которых был СД со средней продолжительностью 6 лет, наблюдались более значимые различия при контроле исполнительных функций и большее снижение в языковых тестах (фонемная беглость речи). По результатам комплексной оценки когнитивных функций у пациентов с СД были более низкие базовые показатели исполнительных и познавательных функций, однако существенных различий в скорости снижения данных показателей не отмечалось. Возможно, под влиянием достоверно увеличенного риска развития микро- и макрососудистых поражений ЦНС у пациентов с СД значительно раньше реализуется критический объем поражения вещества головного мозга, способного вызвать КН. Тем не менее в дальнейшем естественные возрастные изменения в веществе головного мозга приводят к развитию тех же изменений когнитивных функций. Таким образом, СД в большей степени связан со сроками развития КН, ассоциированных с сосудистой патологией, чем с их выраженностью [35].

В ходе исследования по контролю СД1 и его осложнениям DCCT [36], а также по результатам его продолжения (the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) наблюдалась ассоциация между более высоким уровнем HbA1c и умеренным снижением психомоторных функций за 18-летний период наблюдения [37], а также показано, что острые гипогликемические эпизоды не являлись причиной развития КН. Однако в исследовании больных СД 2-го типа R.A. Whitmer и соавт. [38] показано, что наличие двух и более тяжелых гипогликемий в анамнезе ассоциировано со значительно большим риском развития деменции по сравнению с пациентами без тяжелых гипогликемий. Обсуждается несколько возможных причин развития данного феномена. Так, например, тяжелая гипогликемия может стать причиной необратимых изменений в головном мозге – смерти нейронов и клеток нейроглии [39]. Другой вероятной причиной может являться ускорение агрегации тромбоцитов и отложение фибриногена в стенке сосудов на фоне гипогликемических состояний, что в свою очередь может способствовать прогрессированию хронических цереброваскулярных процессов [40]. Исследования на животных продемонстрировали, что при гипогликемии в первую очередь поражаются структуры гиппокампа, ответственные за обучение и память, – нейрональные рецепторы CA-1, нейроны зубчатой извилины и гранулярные клетки [41].

Одним из наиболее простых способов профилактики и коррекции КН у пациентов с СД является продуманный и тщательный контроль уровня гликемии, что показано в ряде клинических исследований [42, 43]. Вместе с тем

данные об эффективности интенсивной гипогликемической терапии у пациентов с СД для профилактики КН разнятся; в то время как некоторые исследования показывают хороший результат [44], результаты ряда других работ говорят о неэффективности агрессивной гипогликемической терапии для снижения когнитивного дефицита [45].

Нельзя не отметить значение образа жизни пациентов с СД в роли коррекции КН. Активный отдых и упражнения для мозга – такие как чтение, письмо, настольные игры, садоводство, решение кроссвордов и т. д. – показали свою эффективность в профилактике как легких форм КН, так и деменции [46].

СД и БА

В литературе последних лет звучит мнение, что БА можно условно назвать «СД 3-го типа» [44]. Данное предположение основано на том, что при БА наблюдается как инсулинодефицит, так и инсулинорезистентность, в том числе и центральная, свойственная СД2 [45, 46]. Возможно, именно инсулинорезистентность играет ключевую роль в повышении риска и темпах развития нейродегенерации при СД2, непосредственно влияя на темпы накопления амилоида и тау-протеина, а также через индукцию апоптоза и окислительного стресса, свойственных БА [47]. Кроме того, нарушение действия инсулина в ЦНС влияет на нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры и структуру белков, что также приводит к нейродегенерации [48, 49]. Вместе с тем в ряде клинических и патоморфологических исследований показано, что уже возникшая БА у пациентов с СД2 развивается медленнее, чем у лиц без СД. Так, по данным М. Musicco и соавт. [50], риск быстрого прогрессирования БА у пациентов с СД был на 65% ниже, чем у лиц, не имевших СД. Таким образом, можно предположить, что процессы нейродегенерации при СД могут протекать при участии иных патофизиологических механизмов, в отличие от БА, но иметь схожие исходы и проявления.

Еще одним возможным объяснением данной закономерности может служить положительное влияние антидиабетической терапии на течение БА у пациентов с СД. Так, по данным метаанализа А.А. Sima (2010) действия таких антидиабетических препаратов, как метформин, пиоглитазон, росиглитазон, лираглутид, ситаглиптин, а также интраназального введения инсулина у пациентов с БА, выявлено, что, независимо от класса препаратов и методов оценки когнитивных функций, отмечалось улучшение когнитивного статуса [51]. Наиболее эффективным из антидиабетических препаратов оказался пиоглитазон в дозе 15–30 мг, а наименее – метформин в дозе 1000 мг в сутки.

В отношении метформина к настоящему времени накоплено немало данных, как в исследованиях на животных, так и в клинических, на больных СД2. Так, у экспериментальных моделей [50, 52] метформин оказывал нейропротективное действие, и в ряде исследований показано снижение риска развития деменции [53, 54]. У пациентов с СД2 на фоне приема метформина (в комбинации с производными сульфонилмочевины) риск развития деменции статистически значимо снижался – на 35% за 8-летний период наблюдения [55]. Часть исследований не выявляли ни положительного, ни отрицательного влияния метформина на когнитивные функции пациентов [56, 57]. В исследовании, проведенном в Сингапуре, применение метформина продолжительностью свыше 6 лет ассоциировалось с более низким риском когнитивного снижения, вне зависимости от генотипа АРОЕ-ε4, депрессии или гликемии натощак. Авторы считают необходимым проведение дальнейших исследова-

ний для определения роли гипергликемии, инсулинорезистентности и потенциально протективного действия метформина в отношении риска когнитивного снижения и деменции [58].

По данным М.Р. Rizzo и соавт. [59], при сравнении эффективности применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) с метформином и препаратов сульфонилмочевины с метформином, выявлено, что у пациентов, получавших ингибиторы ДПП-4, в отличие от второй группы, наблюдалось улучшение когнитивных функций, несмотря на схожие метаболические показатели и независимо от конкретного препарата (вилдаглиптин, ситаглиптин или саксаглиптин). Также отмечено, что высокая вариабельность суточной гликемии служила независимым фактором риска развития КН.

Важным этапом изучения возможной связи БА с СД стало применение интраназального введения инсулина. Интраназальный инсулин оказывал положительное влияние на несколько доменов когнитивных функций [60], а также, по мнению авторов, в перспективе является наиболее приемлемым в терапевтической практике, несмотря на то что его эффективность значительно отличалась в зависимости от АРОЕ μ4 генотипа, одного из факторов риска развития БА [59, 61].

Современные неинвазивные технологии визуализации бета-амилоидных отложений с помощью позитронно-эмиссионной томографии позволяют определять отложения бета-амилоида непосредственно в головном мозге [62]. С помощью этих методов проведены исследования ишемических и нейродегенеративных изменений головного мозга у пациентов с СД. Данные исследования в сочетании с визуализацией сосудов малого калибра с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) высокого разрешения [63] или диффузно-тензорной МРТ [64] показали различия в структуре бляшек и ишемических очагов до и после появления деменции у пациентов с СД, убедительно доказав влияние инсулина на обработку и хранение бета-амилоида. Н. Umegaki и соавт. считают, что эти данные могут быть использованы в будущем для возможного синтеза бета-амилоидных вакцин и ингибиторов секреции бета-амилоида [68].

СД1 и ЦНС

Функции и структура головного мозга при СД1 активно исследуются, и особое внимание уделяется пациентам с дебютом заболевания в раннем возрасте. Так, дети с манифестацией СД1 в возрасте до 6 лет особенно уязвимы, поскольку головной мозг находится в стадии активного формирования, что оказывает влияние на память и способности к обучению. Также показано, что мальчики с СД более подвержены данным нарушениям [66]. Исследования у детей с СД1 действительно демонстрируют, что изменения объема мозга могут обнаруживаться уже в детстве [67]. Это может быть связано с влиянием СД на такие процессы, как дифференцировка и рост нейронов, которые, в свою очередь, могут привести к изменению структуры и объема головного мозга. Таким образом, уменьшение объема мозга у взрослых пациентов может отражать изменения, которые произошли в детстве, во время развития мозга.

Ранее преобладало мнение о том, что нарушения когнитивных функций у пациентов с СД1 вызваны повторяющимися эпизодами гипогликемии, однако исследования последних лет не подтвердили данной связи, в то время как влияние гипергликемии признано ключевым [68].

В ряде исследований микрососудистых поражений ЦНС у пациентов с СД1 исследователи не выявили различий по

сравнению с контрольными субъектами [69, 70]. Более того, хотя СД1 является установленным фактором риска развития лакунарных инсультов [71], имеются ограниченные сведения об их распространенности по данным МРТ головного мозга у людей с СД1. В одном из исследований микрокровотечений не обнаружено различий в выраженности этих поражений по сравнению с контрольными субъектами в небольшой когорте пациентов с СД1, но наблюдалось увеличение числа случаев в подгруппе пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией [72]. Важно отметить, что большинство из доступных МРТ-исследований микрососудистых поражений ЦНС при СД1 включали пациентов моложе 50 лет.

Клинические и экспериментальные данные последних лет демонстрируют ключевую роль дефицита как инсулина, так и С-пептида в нарушении структуры головного мозга и когнитивных функций, а также демонстрируются профилактические возможности применения терапии С-пептидом наряду

с инсулинотерапией для предотвращения нейродегенерации в экспериментальных животных моделях диабета [73].

Заключение

Оценка когнитивных функций в динамике может как служить ориентиром для выявления поражения ЦНС при СД, так и характеризовать течение заболевания в целом. Учитывая доказанное влияние СД на ЦНС, несомненно потребность в более тесном сотрудничестве эндокринологов и неврологов для развития эффективных методов профилактики и лечения КН. Для объективизации результатов оценки когнитивного статуса в клинической практике требуется разработка унифицированных шкал и опросников, избирательно чувствительных к нарушениям, возникающим преимущественно под влиянием СД.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017. Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Sakharnyi Diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM9686
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71 с. [Zakharov VV, Yakhno NN. Cognitive disorders in the elderly and senile age. Methodical manual for doctors. Moscow, 2005. 71 p. (In Russ.)].
4. Танашян М.М., Лагода О.В., Орлов С.В. и др. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. *Терапевтический архив*. 2013;85(10):34-42 [Tanashyan MM, Lagoda OV, Orlov SV, et al. Cerebrovascular diseases and metabolic syndrome. *Therapeutic Archive*. 2013;85(10):34-42 (In Russ.)].
5. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(4):753-72. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.003
6. Munshi MN, Medha N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):461-7. doi: 10.2337/dc16-1229
7. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Метаболический синдром и цереброваскулярные заболевания. *Академия инсульта. Альманах №3*. С. 155-64 [Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Metabolic syndrome and cerebrovascular diseases. *Akademiya insul'ta. Al'manakh №3*. P. 155-64 (In Russ.)].
8. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):90-5 [Sosina VB, Zakharov VV, Strokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90-5 (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-90-95
9. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 3-е изд. 121 с. [Piradov MA, Tanashyan MM, Maksimova MYu. Stroke: modern diagnostic and treatment technologies. Moscow: MEDpress-inform, 2018. 3rd ed. 121 p. (In Russ.)].
10. Rajala U, Laakso M, Paivansalo M, et al. Blood pressure and atherosclerotic plaques in carotid, aortic and femoral arteries in elderly Finns with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *J Hum Hypertens*. 2005;19:85-91. doi: 10.1038/sj.jhh.1001779
11. Tuttolomondo A, Pinto A, Salemi G, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Fernandez P, Licata G. Diabetic and non-diabetic subjects with ischemic stroke: differences, subtype distribution and outcome. *Nutrit Metabol Cardiovasc Dis*. 2008;18(2):152-7. doi: 10.1016/j.numecd.2007.02.003
12. Papa G, Degano C, Iurato MP, Licciardello C, Maiorana R, Finocchiaro C. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12(1):20. doi: 10.1186/1475-2840-12-20
13. Танашян М.М., ред. Сосудистые заболевания головного мозга и метаболический синдром. Руководство для врачей. М.: АСТ 345, 2017 [Tanashyan MM, ed. Vascular diseases of the brain and metabolic syndrome. A guide for doctors. Moscow: AST 345, 2017 (In Russ.)].
14. Convit A, Wolf OT, Tarshish C, De Leon MJ. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Nat Acad Sci*. 2003;100(4):2019-22. doi: 10.1073/pnas.0336073100
15. Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, Woo D, Schneider A, Alwell K, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care*. 2005;28(2):355-9. doi: 10.2337/diacare.28.2.355
16. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*. 2007;30(12):3131-40. doi: 10.2337/dc06-1537
17. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci*. 2016;351(4):380-6. doi: 10.1016/j.amjms.2016.01.011
18. Hu G, Sarti C, Jousilahti P, Peltonen M, Qiao Q, Antikainen R, Tuomi-lehto J. The impact of history of hypertension and type 2 diabetes at baseline on the incidence of stroke and stroke mortality. *Stroke*. 2005;36(12):2538-43. doi: 10.1161/01.STR.0000190894.30964.75
19. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, Liebkind R, Harjutsalo V, Forsblom CM, et al, & FinnDiane Study Group. (2013). Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4140-6. doi: 10.2337/dc13-0669
20. Prospective DU. Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998;317(7160):703. doi: 10.1136/bmj.317.7160.703
21. Selvin E, Coresh J, Shahar E, Zhang L, Steffes M, Sharrett AR. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Lancet Neurol*. 2005;4(12):821-6. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70227-1
22. Ramirez A, Wolfsguber S, Lange C, Kaduszkiewicz H, Weyerer S, Werle J, et al. Elevated HbA 1c is associated with increased risk of incident dementia in primary care patients. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44(4):1203-12. doi: 10.3233/JAD-141521
23. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based

- cohort study. *Diabetologia*. 2009;52(6):1031. doi: 10.1007/s00125-009-1323-x
24. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2
 25. Nelson PT, Smith CD, Abner EA, Schmitt FA, Scheff SW, Davis GJ, et al. Human cerebral neuropathology of Type 2 diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta (BBA) – Mol Basis Dis*. 2009;1792(5):454-69. doi: 10.1016/j.bbadis.2008.08.005
 26. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):785-93. doi: 10.7326/M14-0737
 27. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001;154(7):635-41. doi: 10.1093/aje/154.7.635
 28. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-37. doi: 10.1212/WNL.53.9.1937
 29. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-62. doi: 10.2337/diabetes.51.4.1256
 30. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(12):2263-72. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03726.x
 31. Anstey KJ, Sargent-Cox K, Eramudugolla R, Magliano DJ, Shaw JE. Association of cognitive function with glucose tolerance and trajectories of glucose tolerance over 12 years in the AusDiab study. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7(1):48. doi: 10.1186/s13195-015-0131-4
 32. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. 2014;63(7):2244-52. doi: 10.2337/db14-0348
 33. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1170-5. doi: 10.1001/archneurol.2012.1117
 34. Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Intern Neuropsychol Soc*. 2014;20(3):278-91. doi: 10.1017/S1355617713001483
 35. Palta P, Carlson MC, Crum RM, Colantuoni E, Sharrett AR, Yasar S, et al. Diabetes and cognitive decline in older adults: the Ginkgo evaluation of memory study. *J Gerontol Series A*. 2017;73(1):123-30. doi: 10.1093/gerona/glx076
 36. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *New Engl J Med*. 2007;356(18):1842-52. doi: 10.1056/NEJMoa066397
 37. Strachan MW, Reynolds RM, Frier BM, Mitchell RJ, Price JF. The relationship between type 2 diabetes and dementia. *Brit Med Bull*. 2008;88(1). doi: 10.1093/bmb/ldn042
 38. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460
 39. Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabet Metabol Res Rev*. 2004;20(S2):S32-S42. doi: 10.1002/dmrr.514
 40. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metabol Res Rev*. 2008;24(5):353-63. doi: 10.1002/dmrr.865
 41. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia*. 2007;55(12):1280-6. doi: 10.1002/glia.20440
 42. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379(9833):2291-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2
 43. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2009;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431
 44. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987
 45. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, 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;10(11):969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0
 46. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012;11(11):1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6
 47. Suzanne M. Relationships between diabetes and cognitive impairment. *Endocrinol Metabol Clin*. 2014;43(1):245-67. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.006
 48. Arab L, Sadeghi R, Walker GD, Lue LF, Sabbagh M. Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*. 2011;9(4):693-705. doi: 10.2174/157015911798376334
 49. Wang X, Zheng W, Xie JW, Wang T, Wang SL, Teng WP, Wang ZY. Insulin deficiency exacerbates cerebral amyloidosis and behavioral deficits in an Alzheimer transgenic mouse model. *Mol Neurodegenerat*. 2010;5(1):46. doi: 10.1186/1750-1326-5-46
 50. Musicco M, Palmer K, Salamone G, Lupo F, Perri R, Mosti S, et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors. *J Neurol*. 2009;256(8):1288. doi: 10.1007/s00415-009-5116-4
 51. Sima AA. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol*. 2010;47(4):279-93. doi: 10.1007/s00592-010-0218-0
 52. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, Crane PK, Woltjer R, Montine TJ, Craft S. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol*. 2009;66(3):315-22. doi: 10.1001/archneurol.2008.579
 53. Cao B, Rosenblat JD, Brietzke E, Park C, Lee Y, Musial N, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metabol*. 2018;20(10):2467-71. doi: 10.1111/dom.13373
 54. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimer's Dis*. 2011;24(3):485-93. doi: 10.3233/JAD-2011-101524
 55. Tao L, Li D, Liu H, Jiang F, Xu Y, Cao Y, et al. Neuroprotective effects of metformin on traumatic brain injury in rats associated with NF- κ B and MAPK signaling pathway. *Brain Res Bull*. 2018;140:154-61. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.008
 56. Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell*. 2012;11(1):23-35. doi: 10.1016/j.stem.2012.03.016
 57. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, Gallacher J, Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177
 58. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimer's Dis*. 2014;41(1):61-8. doi: 10.3233/JAD-131901
 59. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, Angellotti E, Marfella R, Paolisso G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol Ser A: Biomed Sci Med Sci*. 2014;69(9):1122-31. doi: 10.1093/gerona/glu032
 60. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):916-21. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x
 61. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2981-7. doi: 10.2337/dc13-0229
 62. De la Monte SM. Intranasal insulin therapy for cognitive impairment and neurodegeneration: current state of the art. *Exp Opin Drug Deliv*. 2013;10(12):1699-709. doi: 10.1517/17425247.2013.856877

63. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:4383. doi: 10.1038/srep04383
64. Claxton A, Baker LD, Wilkinson CW, Trittschuh EH, Chapman D, Watson G, Craft S. Sex and ApoE genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2013;35(4):789-97. doi: 10.3233/JAD-122308
65. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND, Debnath ML. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain.* 2008;31(6):1630-45. doi: 10.1093/brain/awn016
66. Novak V, Abduljalil AM, Novak P, Robitaille PM. High-resolution ultrahigh-field MRI of stroke. *Magnet Resonance Imag.* 2005;23(4):539-48. doi: 10.1016/j.mri.2005.02.010
67. Kodl CT, Franc DT, Rao JP, Anderson FS, Thomas W, Mueller BA, Seaquist ER. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes.* 2008;57(11):3083-9. doi: 10.2337/db08-0724
68. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Ageing.* 2009;39(1):8-10. doi: 10.1093/ageing/afp211
69. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia.* 2002;45(1):108-14. doi: 10.1007/s125-002-8250-6
70. Fort PE, Losiewicz MK, Reiter CE, Singh RS, Nakamura M, Abcouwer SF, Gardner TW. Differential roles of hyperglycemia and hypoinsulinemia in diabetes induced retinal cell death: evidence for retinal insulin resistance. *PLoS One.* 2011;6(10):e26498. doi: 10.1371/journal.pone.0026498
71. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, Backlund JYC, Genuth S, Miller R, Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307. doi: 10.1001/archinternmed.2009.193
72. Weinger K, Jacobson AM, Musen G, Lyoo IK, Ryan CM, Jimerson DC, Renshaw PF. The effects of type 1 diabetes on cerebral white matter. *Diabetologia.* 2008;51(3):417-25. doi: 10.1007/s00125-007-0904-9
73. Brands AM, Kessels RP, Hoogma RP, Henselmans JM, van der Beek Boter JW, Kappelle LJ, Biessels GJ. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(6):1800-6. doi: 10.2337/db05-1226
74. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* 2012;11(3):261-71. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70005-4
75. Woerdeman J, van Duinkerken E, Wattjes MP, Barkhof F, Snoek FJ, Moll AC, Diamant M. Proliferative retinopathy in type 1 diabetes is associated with cerebral microbleeds, which is part of generalized microangiopathy. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1165-8. doi: 10.2337/dc13-1586
76. Sima AA, Zhang W, Muzik O, Kreipke CW, Rafols JA, Hoffman WH. Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-peptide. *Rev Diabet Stud: RDS.* 2009;6(3):211. doi: 10.1900/RDS.2009.6.211

Поступила 14.05.2019