

Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

А.С. Теплова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

В.О. Ярманова, <https://orcid.org/0009-0001-6737-8572>, iarmanova01@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

В настоящее время активно изучаются особенности патогенеза когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом. Изучение взаимного влияния данных патологий имеет особую актуальность не только в связи со снижением когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом, но и в связи с тем, что управление сахарным диабетом требует основательного подхода к выполнению рекомендаций врача и самоконтролю со стороны самого пациента. Степень когнитивных нарушений имеет непосредственное влияние на комплаентность пациентов и, соответственно, на управление и контроль заболевания. Для профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом необходима комплексная стратегия, включающая минимизацию модифицируемых факторов риска, контроль сопутствующих заболеваний, поддержание здорового образа жизни, соблюдение диеты, поддержание регулярной физической активности и лекарственную терапию. Также одним из ключевых аспектов является контроль уровня глюкозы в крови. Регулярное измерение и поддержание стабильного уровня сахара может существенно снизить риск развития когнитивных нарушений у пациентов с диабетом. В данном обзоре также произведен анализ эффектов таблетированных сахароснижающих препаратов, инкретинотропов, а также инсулина на риск развития когнитивных нарушений. Данный обзор рассматривает важные аспекты роли патогенетических звеньев и клинических проявлений сахарного диабета 2-го типа в развитии когнитивных нарушений и возможности влияния на их развитие и скорость прогрессирования. Именно понимание этих взаимосвязей поможет разработать эффективные стратегии предотвращения и лечения когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: деменция, нейровоспаление, сахароснижающие препараты, инкретины, инсулин

Для цитирования: Демидова ТЮ, Теплова АС, Ярманова ВО. Современные представления о патогенезе когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2024;18(16):265–273. <https://doi.org/10.21518/ms2024-411>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern views on pathogenesis of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Teplova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Violetta O. Yarmanova, <https://orcid.org/0009-0001-6737-8572>, iarmanova01@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Currently, the features of the pathogenesis of cognitive impairment in patients with diabetes mellitus are being actively studied. The study of the mutual influence of these pathologies is of particular relevance not only in connection with a decrease in cognitive functions in patients with diabetes mellitus, but also due to the fact that the management of diabetes mellitus requires a thorough approach to the implementation of doctor's recommendations and self-control on the part of the patient himself. The degree of cognitive impairment has a direct impact on patient compliance and, consequently, on the management and control of the disease. A comprehensive strategy is necessary for the prevention and progression of cognitive impairments in patients with diabetes mellitus. This strategy should include minimizing modifiable risk factors, controlling comorbidities, maintaining a healthy lifestyle, following a diet, engaging in regular physical activity, and medication therapy. Also, one of the key aspects is the control of blood glucose levels. Regular monitoring and maintaining a stable level of sugar can significantly reduce the risk of developing cognitive impairments in diabetic patients. This review also analyzes the effects of oral hypoglycemic drugs, incretin-based therapy and insulin on the risk of developing cognitive impairments. This review examines important aspects of the role of pathogenetic links and clinical manifestations of type 2 diabetes mellitus in the development of cognitive impairment and the possibility of influencing their development and rate of progression. Understanding these relationships will help develop effective strategies for the prevention and treatment of cognitive impairments in patients with diabetes mellitus.

Keywords: dementia, neuroinflammation, hypoglycemic drugs, incretins, insulin

For citation: Demidova TYu, Teplova AS, Yarmanova VO. Modern views on pathogenesis of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):265–273. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-411>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее распространенных метаболических заболеваний современности. В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост числа пациентов с данной патологией. По данным Международной диабетической федерации, на данный момент в мире проживают около 537 млн взрослых в возрасте от 20 до 79 лет, к 2030 г. ожидается повышение их численности до 643 млн человек, а к 2045 г. – до 783 млн. В 2021 г. СД стал причиной 6,7 млн летальных исходов¹. Острые осложнения, диабетические микро- и макроангиопатии считаются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД.

Помимо этого, СД является фактором риска развития когнитивных нарушений разной выраженности вплоть до деменции. Когнитивные нарушения – это субъективное и/или объективное ухудшение высших мозговых функций по сравнению с исходным, более высоким уровнем вследствие органической патологии головного мозга, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности. К когнитивным функциям относятся память, мышление, гнозис, праксис и речь [1]. По данным ВОЗ, деменцией (крайним нарушением когнитивных функций) страдает более 55 млн человек (8,1% женщин и 5,4% мужчин в возрасте старше 65 лет). Ожидается, что к 2030 г. этот показатель вырастет до 78 млн, а к 2050 г. – до 139 млн (рис. 1)².

Проблема когнитивных нарушений крайне актуальна для пациентов с СД в связи с тем, что ряд состояний,

характерных для СД, таких как гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, хроническая гипергликемия, высокая гликемическая вариабельность и ряд других, являются факторами риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений. Термин «диабетическая энцефалопатия» объединяет когнитивные нарушения, развивающиеся у пациентов с СД, однако исследователи данного феномена подчеркивают, что не все из механизмов развития когнитивных нарушений на сегодняшний день понятны [2]. В то же время от когнитивного статуса пациента, а именно от его способности понимать и осознавать важность рекомендаций врача, а также от готовности и возможности осуществлять регулярный гликемический контроль, своевременного принимать сахароснижающие препараты, способности распознавать и предотвращать гипогликемические состояния, зависит успешность управления СД. Таким образом, изучение особенностей когнитивных функций у пациентов с СД открывает возможности своевременной профилактики и повышает эффективность лечения когнитивных нарушений.

Классификация когнитивных нарушений подразумевает выделение легкой, умеренной и тяжелой степени нарушений. Легкие нарушения заключаются в наличии жалоб пациента, но при этом не обращают на себя внимание окружающих. Нарушения умеренной степени тяжести ощущаются самим пациентом и находят отражение в восприятии окружающих, однако не сопряжены с существенными затруднениями в повседневной деятельности. Нарушения тяжелой степени ассоциированы с частичной или полной утратой самостоятельности и с зависимостью от помощи посторонних людей (рис. 2) [3].

Деменция – это наиболее выраженная степень когнитивных нарушений. Деменция представляет собой сложный мультифакторный дегенеративный процесс, развивающийся годами и ассоциированный с выраженным угнетением когнитивных функций, что ведет к дезадаптации пациента. Симптомы включают прогрессирующие нарушения памяти, в частности потерю способности формировать новые следы памяти, а также нарушения мышления и поведения, обычно сопровождающиеся эмоциональными проблемами, трудностями с речью и снижением мотивации (рис. 3).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

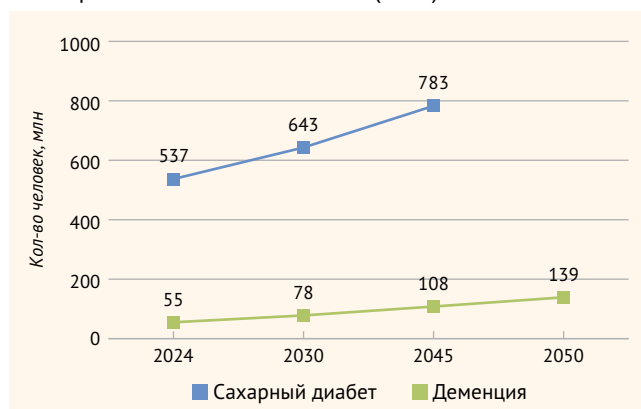
Глюкоза – основной метаболический субстрат для обеспечения мозга энергией (рис. 4). Основным элементом, отвечающим за энергетический метаболизм, являются митохондрии, также они играют роль медиаторов клеточного «аллостаза» – процесса физиологической адаптации

¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

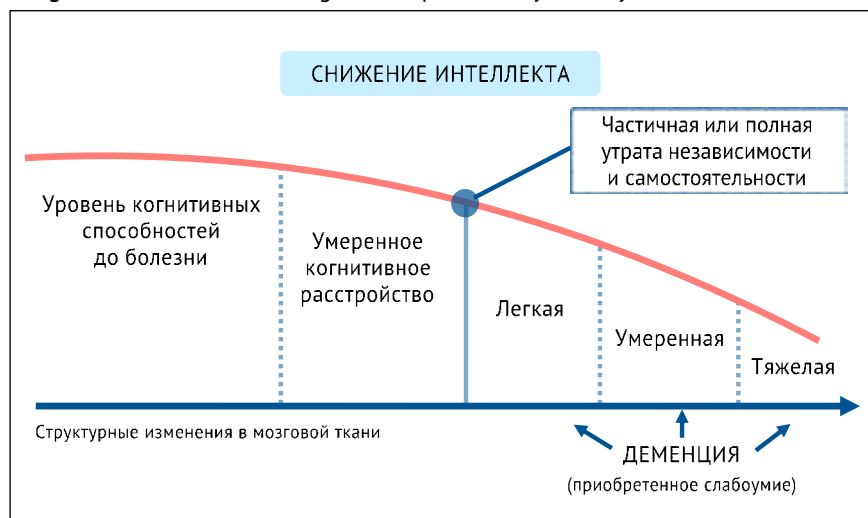
² World Health Organisation. News release. World failing to address dementia challenge. 2021. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/02-09-2021-world-failing-to-address-dementia-challenge>.

● **Рисунок 1.** Динамика распространенности СД и когнитивных нарушений с 2024 по 2045 (2050) г.

● **Figure 1.** Dynamics of the prevalence of diabetes and cognitive impairment from 2024 to 2045 (2050)



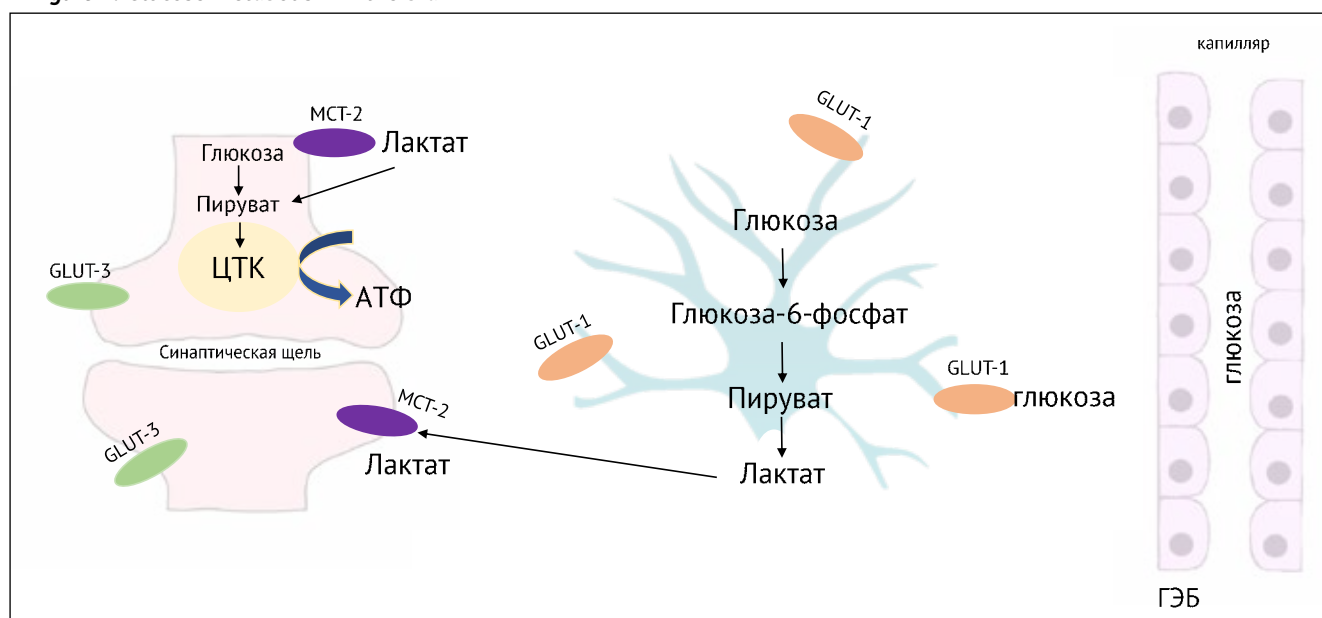
● **Рисунок 2.** Классификация когнитивных нарушений по степени тяжести
 ● **Figure 2.** Classification of cognitive impairment by severity



● **Рисунок 3.** Симптомы деменции
 ● **Figure 3.** Symptoms of dementia



● **Рисунок 4.** Метаболизм глюкозы в мозге
 ● **Figure 4.** Glucose metabolism in the brain



клеток в ответ на различные стрессоры. Таким образом, митохондрии влияют не только на когнитивные функции человека, но и на нейрональную пластичность мозга. Многократные эпизоды гипергликемии и гипогликемии у пациентов с СД, стресс, ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность могут вызвать повреждение митохондрий посредством выработки активных форм кислорода и, как следствие, быть причиной когнитивных нарушений. Также не вызывает сомнений влияние факторов наличия у пациентов с СД сердечно-сосудистой патологии, потенцирующей развитие когнитивных нарушений.

Не менее важная роль в развитии когнитивных нарушений отведена ожирению. Рядом исследований доказана ассоциация наличия ожирения и повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к нейровоспалению и, как следствие, когнитивным нарушениям [4]. Влияние секреторной активности адипоцитов на развитие когнитивных нарушений заключается в продукции жировой тканью провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α). Помимо этого, особое значение имеет повышение продукции адипоцитами гормона лептина, который участвует в регуляции пищевого поведения, воздействуя на аркуатное ядро

гипоталамуса, и регулирует возбудимость нейронов в других областях мозга, модулируя когнитивные функции, зависящие от гиппокампа. Данные литературы, касающиеся влияния лептина на развитие когнитивных нарушений, неоднозначны. В частности, исследование С. Appweiler показало снижение когнитивных функций у пациентов с чрезмерно высоким уровнем лептина крови по сравнению с группой пациентов со средним уровнем лептина [5], однако представлены и исследования, показавшие аналогичную корреляцию у пациентов с низким уровнем лептина [6], а также не выявившие статистически значимых различий в группах пациентов с различным уровнем сыровоточного лептина [7]. Таким образом, несмотря на однозначность выводов о влиянии ожирения на когнитивные функции посредством системного воспаления, другие механизмы потенциального влияния ожирения на когнитивные функции требуют активного изучения.

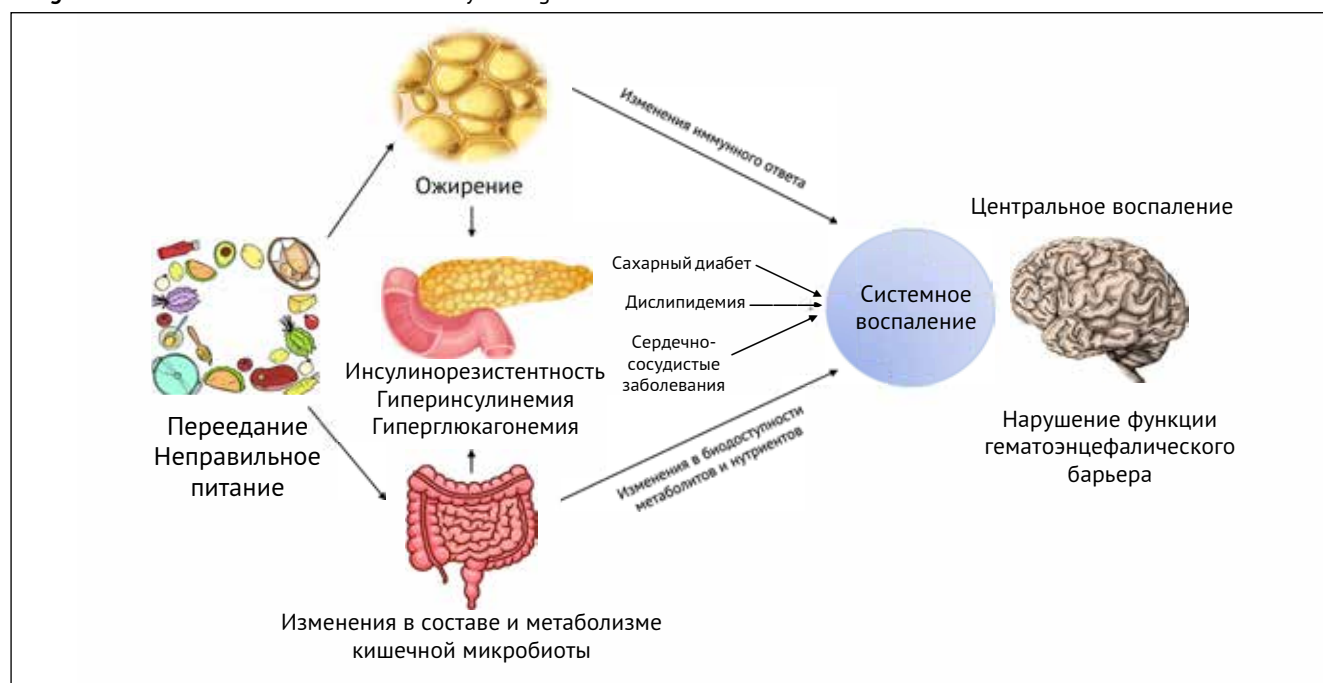
В качестве отдельного элемента посредничества между ожирением, СД2 и когнитивными нарушениями можно выделить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Помимо того, что инсулину принадлежит важная роль в процессах энергетического обмена, этот гормон также участвует в некоторых процессах, обеспечивающих поддержание функций головного мозга. О роли инсулина в функционировании нервной системы на сегодняшний день известно не все, однако ряд исследований показывает, что инсулин участвует в поддержании жизнеспособности нервных синапсов, формировании дендритных корешков и способствует повышению продукции ряда медиаторов, например дофамина. Помимо этого, инсулин снижает уровень β -амилоидного пептида и замедляет процесс фосфорилирования тау-белка, принимающих участие в развитии болезни Альцгеймера [8]. Таким образом,

нарушения секреции и функции инсулина являются существенными с точки зрения когнитивных нарушений и могут способствовать их развитию и прогрессированию.

Особое значение во влиянии СД2 на когнитивные функции имеет системное воспаление как одно из звеньев патогенеза СД. У пациентов с СД наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов в мозге, особенно их титр возрастает при эндотелиальной дисфункции и нарушенной целостности ГЭБ [9]. В метаанализе R. Task была выявлена слабая отрицательная корреляция между уровнем воспаления и когнитивными функциями ($r = -0,25$ (95% ДИ $-0,34; -0,16$)) с большой гетерогенностью (75%) [10]. Перекрестное Эдинбургское исследование показало, что повышенные IL-6 и ФНО- α , но не С-реактивный белок (СРБ), значительно связаны со снижением когнитивных функций (рис. 5). Однако в исследовании CAROLINA-COGNITION, где приняли участие 6 033 участника с СД2, не было выявлено никакой связи между ухудшением когнитивных функций и маркерами воспаления СРБ, IL-6 и ФНО- α [11].

Хроническая гипергликемия не только активирует окислительный стресс, но и влияет на когнитивные функции посредством продукции конечных продуктов гликозилирования (AGE – Advanced Glycation End products). Когда AGE взаимодействуют со специфическими рецепторами (RAGE), происходит сложный провоспалительный каскад, включающий IL-1, IL-6, ФНО- α , трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и молекулы адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), которые повреждают нейроны. Помимо этого, для СД2 характерны такие микрососудистые осложнения, как ретинопатия и нефропатия, которые также ассоциируют со снижением когнитивных функций в связи с активацией окислительного стресса, периферическим

● **Рисунок 5.** Влияние питания и ожирения на снижение когнитивных функций
● **Figure 5.** The effect of nutrition and obesity on cognitive decline



и центральным воспалением, уремией при ХБП, а также в связи с нарушением зрения, которое значительно сказывается на качестве жизни, способности выполнять зрительные задачи [9]. В исследовании W. Kim было подтверждено, что у пациентов с СД риск развития деменции примерно в 1,4–1,5 раза выше. Риск увеличивался в зависимости от уровня гликемии. Например, значение абсолютного риска для болезни Альцгеймера составляло 1,01 (95% ДИ 1,00–1,02) у пациентов с предиабетом, 1,43 (95% ДИ 1,41–1,44) – у пациентов с впервые выявленным диабетом и 1,44 (95% ДИ 1,43–1,46) – у пациентов с ранее диагностированным диабетом [12].

Влияние частоты, длительности и выраженности эпизодов гипогликемии, в т. ч. обусловленной лекарственной терапией, не менее существенно, чем влияние хронической гипергликемии. Гипогликемическое состояние, связанное с гибелью нейронов, может привести к коме, судорогам, замедлению умственного развития, снижению интеллекта [9]. В недавнем исследовании наличие гипогликемии было ассоциировано со снижением средней доли правильных ответов в тесте последовательно-го сложения чисел PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test) на $8,4 \pm 12,8\%$, увеличением времени реакции в тесте на внимательность TAP (Test of Attentional Performance) Alertness на $32,1 \pm 66,6$ мс, а также увеличением суммы ошибок и пропусков в тесте TAP Working Memory на $2,0 \pm 5,5$ ($p < 0,001$) [13]. Также заслуживают внимания результаты метаанализа Z. Ми: пожилые люди с СД1 и СД2 и высокой частотой гипогликемических эпизодов показали ухудшение общего интеллекта по сравнению с участниками из контрольной группы (стандартизированная средняя разница 0,58 (95% ДИ, 0,88–0,28)). Кроме того, пожилые пациенты с СД2 с частыми гипогликемическими эпизодами имели более низкую производительность памяти (стандартизированная средняя разница 0,19; 95% ДИ, 0,29–0,09) [14].

Роль гипо- и гипергликемии в развитии когнитивных нарушений не вызывает сомнений, однако также важное значение имеет гликемическая вариабельность. Данный феномен вносит значительный вклад в прогрессирование поздних осложнений СД. В исследовании X. Cui у пациентов с высокой гликемической вариабельностью выявлена атрофия серого вещества в лимбической системе и темпоро-париетальных долях, а также снижение когнитивных функций по вербальному тесту Хопкинса, тесту комплексной фигуры Рея, краткой шкале оценки психического статуса и др. [15].

В настоящее время активно развивается изучение особенностей состава и функций кишечной микробиоты у пациентов с СД. Известно, что такие особенности образа жизни пациентов с СД2, как стресс, прием лекарственных препаратов, наличие ожирения, малоподвижный образ жизни, а также характерные для СД гипергликемия, эпизоды гипогликемии, а также высокая гликемическая вариабельность, являются причиной снижения общего количества микроорганизмов, уменьшения их биоразнообразия, нарушения соотношения, а также изменения метаболической активности. Вместе с тем современные данные

позволяют говорить о влиянии особенностей состава кишечной микробиоты на когнитивные функции человека. В основе данной взаимосвязи лежит тот факт, что микробиота кишечника и ее метаболиты являются движущими силами астроцитарной активации. Астроцит обнаруживает микробно-ассоциированные молекулярные паттерны (MAMP) в ответ на стимулы, порожденные бактериями, и инициирует врожденные иммунные реакции. Изменение функции реактивных астроцитов приводит к нарушению проницаемости ГЭБ, нейровоспалению и энергетическому дисбалансу в мозге [16].

Ряд современных исследований подчеркивает важность роли трансплантации фекальной микробиоты в улучшении как метаболических параметров пациентов, так и их когнитивных функций [17]. Помимо этого, особое место в перечне рекомендаций по коррекции метаболических и когнитивных нарушений посредством модуляции кишечной микробиоты принадлежит рекомендациям по правильному питанию, повышению количества пищевых волокон в рационе, а также использованию пробиотиков [18].

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ НЕГЛИКЕМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ НА ИХ РАЗВИТИЕ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Несмотря на очевидность влияния каждого из патогенетических звеньев СД на развитие и прогрессирование когнитивных нарушений пациентов, целесообразно также рассмотреть и влияние других факторов риска, с высокой частотой встречающихся у пациентов с СД2. Представление о немодифицируемых факторах риска может способствовать повышению настороженности в отношении когнитивных нарушений у пациентов с СД и, как следствие, частоты скрининга и раннему выявлению когнитивных нарушений. Понимание важности минимизации модифицируемых факторов риска также необходимо для улучшения прогнозов профилактики и снижения темпов прогрессирования когнитивных нарушений.

К немодифицируемым факторам риска развития когнитивных нарушений относят возраст, длительность СД, наличие цереброваскулярных событий в анамнезе, болезни Альцгеймера. Известно, что при длительности СД 5 лет и более повышается риск на 40–60%. Также в возрасте 75–85 лет риск развития деменции вдвое выше, чем у пациентов 65–74 лет [19].

Изучение модифицируемых факторов риска является актуальным в связи с возможностью влияния на данные факторы и своевременной профилактики когнитивных нарушений. Одним из наиболее обсуждаемых модифицируемых факторов риска развития когнитивных нарушений является употребление алкоголя. Несмотря на отсутствие безопасной дозировки алкогольных напитков, рекомендации мировых сообществ сходятся на том, что для пациентов с СД не рекомендовано употребление более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) [20]. Влияние алкоголя

было рассмотрено в недавнем исследовании, где принимали участие 3 006 человек. При умеренном употреблении алкоголя (1–2 напитка) у пациентов с СД выявлялся низкий риск нарушения когнитивных функций ($OR = 0,920$), в то время как при употреблении 3–4, 5–6, 7–8 напитков – более высокий риск ($OR = 1,844, 8,966$ и $4,377$ соответственно). Наблюдалась колоколообразная кривая (когда пик кривой наблюдается в средних значениях наблюдения, в данном случае в диапазоне 5–6 напитков) между потреблением алкоголя и нарушениями когнитивных функций у пациентов с СД, которая оставалась стабильной даже после корректировки по демографическим переменным, переменным сопутствующих заболеваний и другим значимым переменным. У пациентов без СД была замечена более плавная связь между потреблением алкоголя и нарушениями когнитивных функций [21].

Не менее значимым фактором риска, вовлекающим в значительной степени сосудистое звено в патогенез когнитивных нарушений, является курение. В течение 3 лет проводился перекрестный анализ влияния курения на когнитивные функции человека, используя данные Национального исследования здоровья и питания (NHANES). В исследовании приняли участие 3 007 человек (средний возраст 69,4 года). Более высокие уровни котинина (сывороточный биомаркер сигаретного дыма) соответствовали статистически значимому ухудшению результатов по тесту на замещение цифровых символов (DSST – Digits Symbol Substitution Test) во всех моделях линейной регрессии, включая наиболее скорректированную модель. Уровни котинина в сыворотке не были связаны с показателями теста на беглость речи (AFT – Autonomic Function Test), теста на долгосрочную и краткосрочную память. Более того, стоит заметить, что результаты DSST, AFT и теста на долгосрочную память не зависели от наличия артериальной гипертензии или СД, имеющих у группы обследуемых [22].

При исследовании таких факторов, как наличие артериальной гипертензии, центрального ожирения, дислипидемии, по отдельности результаты не характеризовались статистической значимостью. Однако было заметно различие между частотой возникновения деменции у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов (частота возникновения 84,53 на 1000 человек в год (95% ДИ: 37,98–188,16)) по сравнению с пациентами с низким уровнем ЛПВП (частота возникновения 42,96 на 1000 человек в год (ДИ: 16,12–114,46)) [19].

Наконец, высокие показатели гликемии, а также эпизоды тяжелой гипогликемии в ряде исследований ассоциированы с большим риском развития деменции. С другой стороны, применение сахароснижающих препаратов (за исключением инсулина) и статинов снижало риск прогрессирования когнитивных нарушений ($OR\ 0,93$, 95% ДИ: 0,90–0,96 и $OR\ 0,86$, 95% ДИ: 0,84–0,90 соответственно) [19, 23].

Люди с тремя или более факторами риска были почти в пять раз более подвержены прогрессированию когнитивных нарушений от легкой степени к деменции ($OR\ 4,92$, 95% ДИ: 1,39–17,40). Частота развития деменции у пациентов с тремя или более факторами риска составила 67,6 на 1000 человек в год (95% ДИ: 35,17–129,93) [19].

ВОЗМОЖНОСТИ УПРАВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫМ ЗДОРОВЬЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Управление СД включает комплексный подход, направленный на контроль уровня гликемии, профилактику осложнений, коррекцию сопутствующих заболеваний и улучшение общего здоровья пациента. Пациенты с когнитивными нарушениями хуже подвержены терапии, т. к. возрастает риск нарушения регулярности приемов пищи, пропуска приема препаратов, ошибок в дозировке. Ряд специалистов рекомендуют ежегодно оценивать когнитивные функции пациентов с СД для оптимизации контроля и раннего выявления нарушений [24].

Не вызывает сомнений тот факт, что выполнение пациентами рекомендаций по ведению здорового образа жизни улучшает контроль и течение как СД, так и когнитивных нарушений. Рекомендация по употреблению большого количества фруктов и овощей, богатых витаминами и клетчаткой, полиненасыщенными жирами, обоснована не только пользой в отношении снижения и поддержания массы тела, уменьшения всасывания глюкозы в кишечнике и других метаболических эффектов, но еще и с точки зрения того, что полиненасыщенные жирные кислоты и витамины участвуют в регуляции функции нейронов, глиальных клеток и эндотелиальных клеток [25].

Также в литературе широко представлены данные о том, что для профилактики, лечения и замедления когнитивных нарушений рекомендуется регулярная физическая нагрузка. Она способствует уменьшению отложений бета-амилоида, снижению нейровоспаления, повышению уровня нейротрофических факторов и нейрогенеза [26].

Систематический анализ, включивший 19 314 участников, показал, что гликемический контроль значительно смягчил степень снижения когнитивных функций (стандартизированная средняя разница = 0,15; 95% ДИ 0,05, 0,26; $p < 0,00001$) [27]. Однако жесткий контроль гликемии в ряде исследований не показал эффективности в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений [28]. В связи с этим особый интерес представляет изучение влияния сахароснижающих препаратов на когнитивные функции пациентов с СД.

Большое количество исследований посвящено влиянию на когнитивные функции метформина как «золотого стандарта» лечения СД2. Важное значение имеют результаты исследования, где метформин снизил возникновение когнитивных нарушений у пациентов с СД ($OR = 0,92$, 95% ДИ: 0,85–0,99). Кроме того, использование метформина было связано с уменьшенным риском деменции ($OR = 0,64$, 95% ДИ: 0,59–0,69; скорр. $OR = 0,90$, 95% ДИ: 0,84–0,96). Не менее важно отметить, что прием метформина ассоциировался с более низкой скоростью когнитивных изменений [29]. В исследовании с участием нервных стволовых клеток человека было замечено, что клетки, обработанные бета-амилоидом, демонстрируют значительное снижение жизнеспособности клеток. Лечение метформином эффективно устранило пагубные эффекты, вызванные бета-амилоидом, путем понижения

регуляции активности каспазы 3/9 и цитозольного цитохрома С [30]. Таким образом, благодаря безопасному профилю сахароснижающего эффекта, влиянию на инсулинорезистентность и плейотропным эффектам, можно сделать вывод об эффективности метформина в профилактике развития и прогрессирования когнитивных нарушений.

Нейропротективный эффект тиазолидиндионов заключается в снижении периферической инсулинорезистентности и митохондриальной дисфункции и, как следствие, уменьшении нейровоспаления. Терапия препаратами группы тиазолидиндионов ассоциировалась со снижением заболеваемости деменцией на 49% (ОР 0,51, 95% ДИ: 0,38–0,67) [31]. С другой стороны, в исследовании ACCORD-MIND не было обнаружено связи между базовым использованием тиазолидиндионов и выполнением когнитивных тестов, проводимых на исходном уровне. Тем не менее в исследовании E. Seaquist использование розиглитазона было связано со значительно более выраженным ухудшением результатов DSST в течение 40 мес., однако авторы исследования подчеркивают, что полученные результаты могут быть ассоциированы с индивидуальными особенностями пациентов выборки [32]. Таким образом, данные об эффективности препаратов группы тиазолидиндионов в настоящее время неоднозначны и требуют подтверждения проведением большего количества исследований.

Использование препаратов сульфонилмочевины сопряжено с риском гипогликемии и высокой вариабельности гликемии, что объясняет более высокие риски деменции в недавнем исследовании (18,4 на 1000 человек в год; ОР [95% ДИ] = 1,09 [1,04–1,15]) [33]. Тем не менее присутствуют и результаты исследований, свидетельствующих об уменьшении количества пациентов с деменцией среди пациентов с СД2 на фоне приема препаратов сульфонилмочевины, при этом эффект был сопоставим с приемом метформина [34].

Особое место в изучении влияния сахароснижающих препаратов на когнитивные функции занимает исследование эффектов инновационных препаратов, зарекомендовавших себя как классы препаратов с безопасным профилем действия и большим количеством плейотропных эффектов. Перспективным классом препаратов с точки зрения улучшения когнитивных функций являются ИНГЛТ-2 (рис. 6). Как известно, рецепторы НГЛТ расположены не только в почках, но и в ЦНС. Однако влияние ИНГЛТ на когнитивные нарушения остается недостаточно изученным. В доклинических исследованиях ИНГЛТ-2 улучшают когнитивную дисфункцию у мышей с ожирением и СД2, уменьшая окислительный стресс, нейровоспаление, митохондриальную дисфункцию и улучшая пластичность нейронов. Данные

доклинических исследований показали улучшение когнитивных функций у мышей. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование пожилых пациентов с СД2 не показало статистически значимых изменений когнитивных функций. Однако, учитывая, что размер выборки был довольно небольшим, а 12 мес. исследования, вероятно, не были достаточным периодом для наблюдения за изменением когнитивных показателей, можно сделать вывод о том, что ИНГЛТ-2 могут рассматриваться с точки зрения положительных эффектов на когнитивную функцию пациентов с СД2 наряду с другими классами сахароснижающих препаратов [35].

Появление препаратов с инкретиновой направленностью радикально изменило подходы к лечению СД2, одновременно позволяя корректировать уровень гликемии, влиять на вес пациента и управлять сердечно-сосудистыми рисками. В отношении влияния на когнитивные функции данная группа препаратов обладает нейропротективными свойствами (путем повышения экспрессии антиапоптотических белков), воздействует на пролиферацию клеток-предшественников в гиппокампе, улучшает синаптическую пластичность [36].

После стандартизации результат оценки MMSE (краткая шкала оценки психического статуса – *mini-mental state examination*) в тестовой группе при применении ИДПП-4 повысился на 0,99 (95% [0,59, 1,38]) [37]. При СД у мышей уровни экспрессии бета-амилоида, фибриллярного кислого белка (GFAP) и цитозольного белка NOD-подобного рецептора (NLRP2) повышались в 4, 15 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,01$). Однако лечение аргПП-1 снижало экспрессию этих белков, что свидетельствовало о снижении нейровоспаления и, как следствие, об улучшении когнитивных функций [38]. Исследования показали, что рецепторы ГПП-1 были обнаружены в различных областях, включая гиппокамп, особенно в дендритах пирамидальных клеток CA1 и CA3, что играет важную роль в процессах когнитивного обучения и памяти. Отдельные исследования подтвердили защитную функцию аналогов ГПП-1 вследствие снижения уровня окислительного стресса

● **Рисунок 6.** Механизм действия ИНГЛТ-2 на когнитивные функции
● **Figure 6.** The mechanism of action of SGLT-2 inhibitors on cognitive functions



и процессов апоптоза, показывая новые связи мозга с нейропластичностью.

Не менее важным преимуществом является доказанное снижение риска развития инсультов у пациентов, получающих арГПП-1 [39]. Также применение арГПП-1 ассоциировалось с уменьшением апоптоза нейронов гиппокампа, ослаблением секреции воспалительных цитокинов, воспалительных реакций, а также блокировкой инфлам-массом NLRP3 in vitro, увеличивая, таким образом, способность к обучению и улучшая память в исследованиях на животных моделях [40].

Наконец, несмотря на очевидные преимущества инсулинотерапии в обеспечении эффективного гликемического контроля, использование препаратов инсулина может быть ассоциировано с высокой частотой гипогликемических состояний, особенно в период подбора дозы. Таким образом, риск когнитивных нарушений и деменции возрастает. Рандомизированное клиническое исследование J. Zhang не выявило положительной динамики когнитивных функций при лечении инсулином [41]. Аналогичные выводы были получены и в исследовании S. Craft [42]. Таким образом, рекомендации по ведению здорового образа жизни и сахароснижающая терапия, получаемая пациентами с СД, прямым или косвенным образом влияют на профилактику когнитивных нарушений или

замедление их прогрессирования, однако важная роль отводится тщательному гликемическому контролю и профилактике гипогликемических состояний как одного из факторов риска развития когнитивных нарушений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день известно множество этиологических факторов развития и прогрессирования когнитивных нарушений, среди которых важная роль отводится наличию СД. Современные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции метаболических путей, окислительного стресса, нейровоспаления, вариабельности гликемии, частоты эпизодов гипергликемии и гипогликемии и других патогенетических компонентов СД. Лечение когнитивных расстройств у пациентов с СД должно быть комплексным, включая минимизацию факторов риска, приверженность здоровому образу жизни, поддержание нормогликемии и лечение сопутствующей патологии. Более тщательное изучение патогенетических механизмов и факторов риска когнитивных нарушений при СД необходимо для разработки новых стратегий лечения и профилактики данной патологии. 

Поступила / Received 30.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2024

Принята в печать / Accepted 22.09.2024

Список литературы / References

1. Курбанова ММ, Галаева АА, Стефановская ЕВ, Суворкина АА, Алиханов НМ. Современные методы диагностики когнитивных нарушений. *Российский семейный врач*. 2020;24(1):35–44. <https://doi.org/10.17816/RFD18986>.
2. Kurbanova MM, Galayeva AA, Stefanovskaya YV, Suvorkina AA, Alikhanov NM. Modern methods for the diagnosis of cognitive impairment. *Russian Family Doctor*. 2020;24(1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/RFD18986>.
3. Строчков ИА, Захаров ВВ, Строчков КИ. Диабетическая энцефалопатия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(2 Suppl):30–40. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2506>.
4. Strokov IA, Zakharov VV, Strokov KI. Diabetic encephalopathy. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2 Suppl):30–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2012-2506>.
5. Ткачева ОН, Яхно НН, Незнанов НГ, Левин ОС, Гусев ЕИ, Мартынов МЮ и др. *Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: https://psyus.ru/med_psy/klinicheskie-rekomendatsii/kognitivnye_rastrostva_pogilie_1204202.pdf.
6. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92–109. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.92>.
7. Annweiler C, Duval GT, Cheng C-Y, Wong T-Y, Lamoureux EL, Milea D, Sabanayagam C. U-Shaped Relationship between Serum Leptin Concentration and Cognitive Performance in Older Asian Adults. *Nutrients*. 2019;11(3):660. <https://doi.org/10.3390/nu11030660>.
8. Johnston JM, Hu WT, Fardo DW, Greco SJ, Perry G, Montine TJ et al.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Low plasma leptin in cognitively impaired ADNI subjects: gender differences and diagnostic and therapeutic potential. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(2):165–174. <https://doi.org/10.2174/1567205010666131212114156>.
9. Oania R, McEvoy LK. Plasma leptin levels are not predictive of dementia in patients with mild cognitive impairment. *Age Ageing*. 2015;44(1):53–58. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu160>.
10. Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):758–766. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30231-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30231-3).
11. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CAN, Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J Diabetes*. 2023;14(6):795–807. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.795>.
12. Tack RWP, Amboni C, van Nuijs D, Pekna M, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Hol EM. Inflammation, Anti-inflammatory Interventions, and Post-stroke Cognitive Impairment: a Systematic Review and Meta-analysis of Human and Animal Studies. *Transl Stroke Res*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s12975-023-01218-5>.
13. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>.
14. Kim WJ, Lee SJ, Lee E, Lee EY, Han K. Risk of Incident Dementia According to Glycemic Status and Comorbidities of Hyperglycemia: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022;45(1):134–141. <https://doi.org/10.2337/dc21-0957>.
15. Verhulst CEM, Fabricius TW, Nefs G, Kessels RPC, Pouwer F, Teerenstra S et al. Consistent Effects of Hypoglycemia on Cognitive Function in People With or Without Diabetes. *Diabetes Care*. 2022;45(9):2103–2110. <https://doi.org/10.2337/dc21-2502>.
16. Mu Z, Sun M, Wen L, Li P, Gao J, Liu M et al. Effect of hypoglycemia on cognitive performance in older patients with diabetes: A meta-analysis. *Ann Endocrinol*. 2024;85(1):56–62. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.10.006>.
17. Cui X, Abduljalil A, Manor BD, Peng CK, Novak V. Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2014;9(1):e86284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086284>.
18. Li ZH, Jiang YY, Long CY, Peng Q, Yue RS. The gut microbiota-astrocyte axis: Implications for type 2 diabetic cognitive dysfunction. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(Suppl. 1):59–73. <https://doi.org/10.1111/cns.14077>.
19. Guzzardi MA, La Rosa F, Iozzo P. Trust the gut: Outcomes of gut microbiota transplant in metabolic and cognitive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;149:105143. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105143>.
20. Carranza-Naval MJ, Vargas-Soria M, Hierro-Bujalance C, Baena-Nieto G, Garcia-Alloza M, Infante-Garcia C, Del Marco A. Alzheimer's Disease and Diabetes: Role of Diet, Microbiota and Inflammation in Preclinical Models. *Biomolecules*. 2021;11(2):262. <https://doi.org/10.3390/biom11020262>.
21. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2018;53(11):1149–1160. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1581-3>.
22. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2 Suppl):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
23. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. 11th ed. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
24. Yen FS, Wang SI, Lin SY, Chao YH, Wei JC. The Impact of Alcohol Consumption on Cognitive Impairment in Patients With Diabetes, Hypertension, or Chronic Kidney Disease. *Front Med*. 2022;9:861145. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.861145>.
25. Restifo D, Zhao C, Kamel H, Iadecola C, Parikh NS. Impact of Cigarette Smoking and Its Interaction with Hypertension and Diabetes on Cognitive Function in Older Americans. *J Alzheimers Dis*. 2022;90(4):1705–1712. <https://doi.org/10.3233/JAD-220647>.

23. Ma F, Wu T, Miao R, Xiao YY, Zhang W, Huang G. Conversion of mild cognitive impairment to dementia among subjects with diabetes: a population-based study of incidence and risk factors with five years of follow-up. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(4):1441–1449. <https://doi.org/10.3233/JAD-141566>.
24. Sebastian MJ, Khan SK, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective. *World J Diabetes* 2023;14(2):92–109. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.92>.
25. Puri S, Shaheen M, Grover B. Nutrition and cognitive health: A life course approach. *Front Public Health.* 2023;11:1023907. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1023907>.
26. Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano SFSD, Penitente AR et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2023;17:1131214. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1131214>.
27. Lin Y, Gong Z, Ma C, Wang Z, Wang K. Relationship between glycemic control and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1126183. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1126183>.
28. Cukierman-Yaffe T, Anderson C, Teo K, Gao P, Gerstein HC, Yusuf S; ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Dysglycemia and Cognitive Dysfunction and Ill Health in People With High CV Risk: Results From the ONTARGET/TRANSCEND Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(7):2682–2689. <https://doi.org/10.1210/clinem.2015-1367>.
29. Zhang JH, Zhang XY, Sun YQ, Lv RH, Chen M, Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2022;16:984559. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.984559>.
30. Rosell-Díaz M, Fernández-Real JM. Metformin, Cognitive Function, and Changes in the Gut Microbiome. *Endocr Rev.* 2024;45(2):210–226. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad029>.
31. Zhao H, Zhuo L, Sun Y, Shen P, Lin H, Zhan S. Thiazolidinedione use is associated with reduced risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *J Diabetes.* 2023;15(2):97–109. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13352>.
32. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications.* 2013;27(5):485–491. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005>.
33. Wu CY, Iskander C, Wang C, Xiong LY, Shah BR, Edwards JD et al. Association of sulfonylureas with the risk of dementia: A population-based cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2023;71(10):3059–3070. <https://doi.org/10.1111/jgs.18397>.
34. 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 Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485–493. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524>.
35. Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, Auriemma MC, Gambardella A, di Mauro G et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: Focus of SGLT2 inhibitors treatment. *Pharmacol Res.* 2022;176:106062. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106062>.
36. Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):5–16. <https://doi.org/10.1111/jdi.12420>.
37. Yuan Y, Zhang Y, Lei M, Guo X, Yang X, Ouyang C et al. Effects of DPP4 Inhibitors as Neuroprotective Drug on Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Int J Endocrinol.* 2024;2024:9294113. <https://doi.org/10.1155/2024/9294113>.
38. Zhang M, Wu Y, Gao R, Chen X, Chen R, Chen Z. Glucagon-like peptide-1 analogs mitigate neuroinflammation in Alzheimer's disease by suppressing NLRP2 activation in astrocytes. *Mol Cell Endocrinol.* 2022;542:111529. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111529>.
39. Strain WD, Frenkel O, James MA, Leiter LA, Rasmussen S, Rothwell PM et al. Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke.* 2022;53(9):2749–2757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>.
40. Wang L, Ding J, Zhu C, Guo B, Yang W, He W et al. Semaglutide attenuates seizure severity and ameliorates cognitive dysfunction by blocking the NLR family pyrin domain containing 3 inflammasome in pentylentetrazole-kindled mice. *Int J Mol Med.* 2021;48(6):219. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5052>.
41. Zhang JH, Zhang XY, Sun YQ, Lv RH, Chen M, Li M. Metformin use is associated with a reduced risk of cognitive impairment in adults with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci.* 2022;16:984559. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.984559>.
42. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1099–1109. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова

Написание текста – А.С. Теплова, В.О. Ярманова

Сбор и обработка материала – А.С. Теплова, В.О. Ярманова

Редактирование статьи – А.С. Теплова, В.О. Ярманова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova

Text development – Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova

Collection and processing of material – Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova

Editing – Anna S. Teplova, Violetta O. Yarmanova

Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com
Теплова Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; SPIN-код: 2067-1320; anna_kochina_@mail.ru
Ярманова Виолетта Олеговна, студент лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; iarmanova01@mail.ru

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Teplova, Assistant of Department of Endocrinology, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina_@mail.ru

Violetta O. Yarmanova, Student of Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; iarmanova01@mail.ru