

КОГНИТИВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ

В.В. Салухов, Б.В. Ромашевский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

E-mail: borisrom1966@mail.ru. Контактный телефон: 8-921-911-01-65

Резюме. Сахарный диабет является независимым фактором риска развития когнитивных нарушений. Возникновение когнитивных нарушений у больных диабетом связано с острой и хронической гипергликемией, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, диабетическим кетоацидозом и гипогликемическими событиями.

В настоящем обзоре освещены механизмы развития КН у больных СД, которые включают сочетания сосудистых заболеваний, окислительного стресса, нейровоспаления, митохондриальной дисфункции, апоптоза, снижения нейротрофических факторов, активацию ацетилхолинэстеразы (AChE), изменения нейротрансмиттеров, накопления амилоида β и фосфорилирования тау, нейродегенерации.

Ряд экспериментальных и клинических исследований подтверждают наличие общих механизмов в патогенезе СД и когнитивных нарушений, что предполагает использование антидиабетических препаратов в профилактике и лечении этих заболеваний. Представлены результаты исследований по влиянию антидиабетических препаратов с нейропротекторным действием на когнитивную функцию у больных СД и нейродегенеративными заболеваниями.

Ключевые слова: Сахарный диабет, когнитивные нарушения, клинические исследования, патогенез, антидиабетические препараты

COGNITIVE COMPLICATIONS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: MODERN ASPECTS OF PATHOGENESIS AND TREATMENT

V.V. Salukhov, B.V. Romashevsky

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Abstract. Diabetes mellitus is an irrespective risk for cognitive complications.

The occurrence of the cognitive complications is related to acute and chronic hyperglycemia, insulin resistance, hyperinsulinemia, diabetic ketoacidosis and episodes of hypoglycemia. In this article review the occurrence ways of cognitive complications are covered. They include the mix of cardiovascular pathology, oxidative stress, neuroinflammation, mitochondrial disfunction,

apoptosis, the depression of neurotrophic factors, the activation of AChE, the modification of transmitters, the accumulation of amyloid β , tau phosphorylation and neurodegeneration.

The variation of experimental and clinical research confirms the existence of common occurrence ways of diabetes mellitus and cognitive complications pathogenesis. This fact can allow the using of antidiabetic drugs in prevention and treatment of mentioned diseases.

Here are the research results of antidiabetic drugs with neuroprotective effect to cognitive functions of persons with diabetes mellitus and neurodegenerative diseases.

Key words: Diabetes mellitus, cognitive complications, clinical research, pathogenesis, antidiabetic drugs

Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из главных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира [1].

Внедрение в клиническую практику инновационных методов диагностики и лечения СД и сердечно-сосудистых заболеваний привело к значительному увеличению продолжительности жизни и, как следствие, к росту числа пожилых больных с когнитивными нарушениями (КН), в частности с деменцией, что является важной медико-социальной проблемой из-за необходимости постоянного физического, психологического ухода за пациентами и связана с большими финансовыми затратами [2].

По данным ряда исследований установлено, что у 20–70% пациентов с СД имеется когнитивный дефицит, а у 60% больных существует высокий риск развития деменции [1, 2]. При этом риск сосудистой деменции возрастает в 2–2,5 раза, а болезни Альцгеймера - в 1,5 раза [3, 4]. Кроме того установлено, что у пациентов с предиабетом имеются признаки умеренных когнитивных нарушений и высокий риск развития болезни Альцгеймера, что указывает на необходимость ранней диагностики и профилактики КН в этой популяции больных [5].

Нарушение когнитивной функции негативно влияет на качество жизни пациента, ухудшает приверженность к лечению и самоконтролю, что делает невозможным достижение целевых показателей углеводного обмена и может привести к развитию острых и хронических осложнений диабета. Не менее важной проблемой является недостаточность объективных критериев верификации КН и отсутствие эффективных методов лечения и, как следствие, позднее и неэффективное проведения лечебных мероприятий.

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор неясны патогенетические механизмы развития КН при СД. Возможно, это связано тем, что в патогенезе развития КН

участвуют большое количество сосудистых и метаболических факторов, каждый из которых по-своему важен на различных стадиях заболевания[6].

В связи с этим перспективным является дальнейшее изучение патогенетических механизмов поражения мозга у больных СД и поиск новых высокоэффективных лекарственных препаратов обладающих мультимодальным действием.

Патогенез когнитивных нарушений у больных СД

К основным факторам развития когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом относят гипер- и гипогликемию, инсулинорезистентность головного мозга и гиперинсулинемию, образование конечных продуктов гликирования, конкуренция инсулиндеградирующего фермента с угнетением деградации β -амилоидного пептида, микро- и макроvasкулярные церебральные нарушения, нейровоспаление, нарушение нейрогенеза и целостности гематоэнцефалического барьера, повышение уровня глюкокортикостероидов (рис.1) [7, 8,9].

Диабетическая микроангиопатия долгое время считалась основной причиной поражения головного мозга у больных СД. Установлено, что при СД в первую очередь наблюдается повреждение эндотелия стенки сосуда, вследствие чего сосуд становится восприимчивым к воздействию различных факторов риска развития ангиопатии, в том числе и к хронической гипергликемии [10]. Развитие микроангиопатии также обусловлено накоплением в сосудистой стенке липопротеинов низкой плотности, активизацией процессов перекисного окисления липидов, увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простагландинов. Церебральная ангиопатия приводит к снижению эндоневрального кровотока с развитием гипоксии, кислородного и энергетического голодания нервной ткани, что проявляется нарушением функции центральной нервной системы. Другими факторами, подтверждающими роль микрососудистых изменений при сахарном диабете в развитии когнитивного дефицита, являются наличие взаимосвязи между КН и диабетической ретинопатией и нефропатией. В исследовании DCCT было продемонстрировано, что показатели снижения когнитивной функции (КФ) прогнозируются демографическими переменными (возраст, образование), микрососудистыми осложнениями (ретинопатия; нефропатия) и метаболическим контролем (HbA1c) [11]. По результатам другого 7- летнего когортного исследования, в котором участвовали пациенты с СД1 было установлено, что у людей без микрососудистых осложнений не наблюдалось снижения когнитивной функции, тогда как у пациентов с ретинопатией отмечено значительное снижение скорости психомоторных реакций [12]. Полученные результаты показывают, что клинически значимые микрососудистые заболевания, особенно ретинопатия, являются мощным фактором риска когнитивной дисфункции у пациентов с СД1. Учитывая близкую анатомическая связь

между кровоснабжением сетчатки и мозгом [13] вполне вероятно, что микрососудистые аномалии сетчатки могут являться суррогатным маркером церебральной микроангиопатии.

Таким образом, микрососудистые заболевания могут быть фактором риска КН при СД, однако патогенетические механизмы этих нарушений до конца не известны.

Метаболические нарушения

Большое количество экспериментальных и клинических исследований показали, что гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения (диабетический кетоацидоз), гипогликемические состояния приводят к повреждению нейронов в результате окислительного стресса, некротического повреждения головного мозга, нейровоспаления, подавления пролиферации и нейрогенеза и инициации процессов нейродегенерации [14, 15, 16] (табл. 2).

По мнению G. J. Biessels, гипергликемия является основной причиной КН у пациентов с СД 1 типа [17], действующая через обширный каскад реакций, а именно – переход на полиоловый путь метаболизма глюкозы и выделение конечных продуктов гликирования. Конечные продукты гликирования в свою очередь приводят к возникновению оксидативного стресса и воспалению, что реализуется в метаболических нарушениях в головном мозге, проявлением которых становятся КН (рисунок 2).

В экспериментальных исследованиях на крысах с химически индуцированным СД 1 типа были получены данные о влиянии дефицита инсулина на апоптоз нейронов и возникновение дегенеративных проявлений в белом веществе головного мозга [18]. Корреляция между когнитивными нарушениями и вариабельностью глюкозы указывает на то, что гипергликемия напрямую связана с когнитивным дефицитом у больных СД 1 типа или даже является его причиной.

Влияние гипергликемии на КФ подробно изучено у молодых пациентов с СД1 типа, что прежде всего обусловлено отсутствием возрастных заболеваний влияющих на КФ. В многочисленных исследованиях были представлены данные, указывающие, что частота и тяжесть КН напрямую зависела от возраста дебюта заболевания, вариабельности гликемии, частоты кетоацидоза (КТА) и эпизодов гипогликемии [19].

По данным метаанализа 20 исследований по оценки КФ у детей с СД 1 типа были получены результаты, показавшие, что пациенты с дебютом СД в возрасте до 5-7 лет имели повышенный риск развития КН, которые затрагивали практически все когнитивные области, включая обучение и память [20]. Напротив, у пациентов с более позднем возрастом дебюта диабета, показатели КН были достоверно лучше, а навыки обучения и память не отличались от показателей здоровых сверстников.

Результаты большого проспективного исследования, в ходе которого оценивали КФ у детей с СД1, не выявили различий в результатах нейропсихологических тестов по сравнению с контрольной группой, однако через 2 года обнаружили низкие значения тестов на интеллект, причем дети с дебютом диабета в возрасте до 4 лет показали наихудшие результаты [21]. В поперечных исследованиях также выявлена когнитивная дисфункция в течение первых 2–3 лет после постановки диагноза, которая была связана с более слабым метаболическим контролем [22]. В других работах значительные КН диагностировались на 3 сутки болезни [23]. Авторы считают, что КН у пациентов с СД1 являются следствием острых метаболических нарушений, связанных с началом диабета, а также влиянием психологического стресса, который испытывают пациенты в дебюте заболевания. Эти и подобные исследования привели к разработке гипотезы «уязвимости» [24], согласно которой начало диабета, которое обычно сопровождается значительно повышенным уровнем глюкозы в крови, вызывает серию структурных и функциональных изменений в головном мозге и в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) [24]. Эти события увеличивают проницаемость ГЭБ для более крупных молекул и потенциальных нейротоксинов, что потенциально влияет на процессы нормального развития мозга. Известно, что хроническая гипергликемия и другие метаболические нарушения, такие как кетоацидоз, обладают нейротоксическими свойствами. Воздействия этих факторов в ключевые периоды развития мозга (первые 4–5 лет жизни) вызывают микроструктурные изменения в структуре мозга, которые, в свою очередь, сенсбилизируют ткань мозга к дополнительным повреждающим агентам на протяжении всей жизни пациента.

Эта гипотеза может ответить на вопрос почему у детей, которые заболели диабетом в более раннем возрасте, чаще проявляются когнитивные расстройства и объяснить связь высокого риска КН с плохим метаболическим контролем, кетоацидозом и гипогликемией в анамнезе, особенно у пациентов с ранним дебютом диабета [25].

Окислительный стресс и нейровоспаление

Многочисленные экспериментальные работы указывают, что гипергликемия и ее метаболические нарушения приводят к окислительному стрессу (ОС), аномальному перекисному окислению липидов и нарушению антиоксидантной защиты, а также к последующей некротической и апоптотической гибели нейронов. Эти исследования также обнаружили значительную связь между этими нарушениями и наблюдаемым когнитивным дефицитом у животных. Более высокий уровень малонового диальдегида (MDA), активность супероксиддисмутазы (SOD) и каталазы (CAT), окислительно-нитрозивный стресс, индекс

окислительного стресса (OSI), маркеры окислительного стресса и снижение уровня глутатионпероксидазы (GSH) были обнаружены в тканях мозга крыс с стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом (СД STZ) [26, 27, 28].

Головной мозг является наиболее уязвимым органом человека к ОС, в связи с высокой аэробной активностью и низкой антиоксидантной защитой [29]. ОС приводит к осмотическому повреждению ГЭБ и микроциркуляторного русла головного мозга, что вызывает гибель перicyтов, разрушение ГЭБ с проникновением токсических веществ и дальнейшее повреждение мозговых структур.

ОС может возникать из-за нескольких механизмов, связанных с хронической гипергликемией:

1. Аутоокисление глюкозы с продукцией активных форм кислорода во время ускоренного дыхания (митохондриальный окислительный метаболизм глюкозы) [30];
2. Увеличение образования конечных продуктов гликирования, что приводит к нарушению клеточного гомеостаза, фосфорилирование ключевых внутриклеточных сигнальных молекул и экспрессию белков внеклеточного матрикса [31]. Окислительный стресс является причиной апоптоза нейронов головного мозга, нейровоспаления и последующей нейродегенерации, а также прогрессирующего когнитивного нарушения у больных СД.

Одним из звеньев патогенеза ОС является нейровоспаление, которое играет важную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний и КН[30].

Более высокие уровни фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β), простагландина E2 (PGE2), повышенная экспрессия белков AGE, маркеры некроза и нейровоспаления были обнаружены в различных тканях мозга крыс и мышей с диабетом STZ [32]. Длительный метаболический стресс и хроническое воспаление у больных СД приводят к ослаблению передачи сигналов инсулина и снижению клеточной чувствительности к инсулину, что может инициировать развитие нейродегенеративных заболеваний головного мозга[33].

Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) является острым осложнением СД и довольно часто вызывает морфологические и функциональные изменения головного мозга, которые связаны с неблагоприятными нейрокогнитивными исходами.

В ряде клинических, нейровизуальных и экспериментальных исследованиях было установлено, что у 40–70% больных с СД1 и ДКА наблюдаются различные типы когнитивного дефицита: снижение внимания и памяти, нарушение исполнительной функции и низкий коэффициент интеллекта (IQ) [34]. Nett S.T. et al. сообщили о повышении биомар-

керов воспаления (IL-6, TNF- α) и повреждения головного мозга (GFAP -ключевого показателя астроцитарной реактивности и нейродегенерации) у 45% больных СД1 с ДКА [34]. В работах Named et al. [35] отмечен более высокий уровень NSE (маркер повреждения головного мозга) у детей с ДКА исходно и через 12, 24 часа от начала лечения. Факторами риска повреждения головного мозга являлись более молодой возраст, высокий уровень глюкозы, низкий уровень pH и бикарбоната. Авторы пришли к выводу, что ДКА вызывает повреждение нейронов, а у ряда пациентов сохраняются признаки повреждения мозга и в более позднем периоде наблюдения.

Схожие результаты были получены при исследовании морфологических показателей мозга с использованием МРТ и КФ у пациентов СД 1 типа с ДКА [36]. В течение 6 месяцев наблюдения у пациентов перенесших ДКА наблюдались низкие результаты тестов на память и внимание, что коррелировало с микроструктурными изменениями белого и серого вещества мозга. Более молодой возраст и низкий pH были предикторами более выраженных структурных изменений в ЦНС и КН.

Патогенетические механизмы повреждения мозга и связанных с ними КН при ДКА являются сложными и плохо изученными, поскольку они включают множественные метаболические нарушения. Считается, что гипергликемия, ацидоз, кетоз, дегидратация и гипокания связаны с уменьшением мозгового кровотока и кортикальной плотности мозга, нарушением энергии и метаболизма нейронов, окислительным стрессом, перекисным окислением липидов, нейровоспалением и ишемией мозга [37]. Фенотипические особенности пациента (молодой возраст) и некоторые суррогатные маркеры (высокий уровень глюкозы, низкий уровень pH и бикарбоната) могут являться предикторами более тяжелых повреждений мозга.

Гипогликемические состояния

Общеизвестно, что гипогликемические состояния существенным образом влияют на КФ у пациентов с СД.

У детей с СД1 (особенно в возрасте до 5 лет) легкая и умеренная гипогликемия может привести к снижению внимания, умственных способностей, пространственной и рабочей памяти, низкому IQ в подростковом возрасте [38]. Частые и тяжелые эпизоды гипогликемии приводят к снижению скорости психомоторной реакции, сохраняя внимание и память [39]. У взрослых больных с СД1 память и отсроченное воспоминание были нарушены вторично по отношению к гипогликемии, что свидетельствует о нарушениях в процессе обучения и консолидации памяти. Авторы наблюдали частое возникновение гипогликемии в начале ночного сна, когда происходит консолидация воспоминаний [40]. Кроме того, были получены данные о нарушении декларативной памяти и сохранении не декларативной

памяти у пациентов с тяжелой гипогликемией, что указывает на влияние гипогликемии на медиальные структуры височной доли, в частности гиппокамп.

Пациенты с СД 2 типа, особенного пожилого возраста, наиболее чувствительны к гипогликемии в силу более низкого когнитивного резерва и ограниченной пластичностью нейронов[41].

В Эдинбургском исследовании проводилась оценка КФ у пожилых пациентов с СД 2 типа в начале исследования и через 4 года. Тяжелая гипогликемия в анамнезе была связана с низкими показателями КФ и более быстрым снижением когнитивных способностей. Тем не менее, эти данные противоречат результатам исследований ACCORD и ADVANCE, которые показали, что интенсивная терапия достоверно увеличивает частоту гипогликемий, но не влияет на скорость снижения когнитивных функций по сравнению со стандартной терапией [41,42]. Кроме того, в исследовании MPT ACCORD-MIND было показано, что тяжелая гипогликемия не вызывает морфологических нарушений в течение всего периода наблюдения [43].

Несмотря на противоречивые результаты, большинство исследователей не исключают возможность того, что повторная или тяжелая гипогликемия может привести к прогрессирующему снижению когнитивных функций и деменции. В 2009 г. были опубликованы данные когортного исследования по изучению КФ у 16 667 больных с СД2. Было выявлено, что пациенты с гипогликемиями в анамнезе имели повышенный риск развития деменции. Так пациенты, которые перенесли три и более тяжелых гипогликемических эпизода имели риск развития деменции в 2 раза выше [44].

Таким образом, гипогликемия действительно играет важную роль в развитии тяжелых КН и существует несколько потенциальных причин, которые могут привести к повышенному риску деменции. Во-первых, гипогликемия может привести к гибели нейронов, что может представлять особую проблему у пожилых пациентов с ограниченной пластичностью нейронов. Во-вторых, гипогликемия увеличивает агрегацию тромбоцитов и образование фибриногена и может привести к возникновению тромбозов сосудов головного мозга. Наконец, гипогликемия может повредить рецепторы в областях мозга, отвечающих за обучение и память [45].

Инсулин, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия

Долгое время считалось, что биологические эффекты инсулина реализуются преимущественно на периферии, однако в настоящий момент установлено, что инсулин оказывает нейромодулирующее действие в ЦНС, участвует в реализации многочисленных церебральных функций, включая обучение и память. Доказано, что инсулин непосредственно обеспечивает метаболизм глюкозы в структурах центральной нервной системы, участвует

в процессах нейрогенез и аксоногенеза [46]. Следовательно, изменения в метаболизме и передаче сигналов инсулина в центральной нервной системе (ЦНС) могут способствовать развитию многих заболеваний головного мозга.

В головном мозге инсулин и инсулиноподобный фактор роста (IGF) быстро связываются с тирозинкиназными рецепторами, IGF-рецепторами и рецепторами инсулина за счет высокой степени идентичности [47]. Инсулиновые рецепторы локализуются в определенных отделах головного мозга, а именно в обонятельной луковицы, коре головного мозга, гипоталамусе, миндалине и полосатом теле, но самая высокая их концентрация - в гиппокампе, который отвечает за мнестические функции. Связывания инсулина с субстратом рецепторов приводит к его аутофосфорилированию, что инициирует активацию фосфатидилинозитол-3-киназы, которая стимулирует выработку протеинкиназы B и ингибирования киназы гликогенсинтазы-3. Все это обеспечивает мембранстабилизирующее действие за счет угнетения продукции свободных радикалов. Доказано, что стимулированный инсулином транспорт глюкозы в нейроны увеличивает активность холинергических синапсов в ЦНС, создает условия для реализации высших мозговых функций. В свою очередь, у животных с химически индуцированным СД наблюдалось снижение нейропластичности в нейронах гиппокампа на фоне нарушения глутаматной нейротрансмиссии и уменьшения плотности NMDA-рецепторов [7-9].

Исследования последних лет показывают, что когнитивная дисфункция при СД 2 на фоне болезни Альцгеймера может быть связана с инсулинорезистентностью головного мозга, которая приводит к нейродегенерации, что позволило ученым условно считать деменцию «диабетом 3 типа» [48]. Данная гипотеза подтверждается тем, что уровень инсулина и количество инсулиновых рецепторов у пациентов с болезнью Альцгеймера, особенно в участках мозга, связанных с обучением и памятью, значительно выше, чем у здоровых лиц. Как уже отмечалось, инсулин и его сигнальные пути не только регулируют метаболизм глюкозы и энергии, но и модулируют обучение и память. Поскольку структуры, связанные с познанием, такие как гиппокамп, имеют высокую плотность рецепторов инсулина и могут местно секретировать инсулин, препятствие на любом пути сигнализации инсулина может привести к когнитивной дисфункции, наиболее отчетливо проявляющейся в снижении памяти, внимания и нарушении исполнительных функций [49].

Экспериментальные исследования показали, что инсулинорезистентность активирует белки сигнального пути инсулина в головном мозге и вызывает образование амилоидных бляшек, которые негативно влияют как на кратковременную, так и на долгосрочную память, а также на познавательную функцию. При этом происходит нарушение передачи

сигналов каскада реакций, включая ингибирование фосфатидилинозитид-3-киназы, протеинкиназы В и активации 3-киназы гликогенсинтазы, которая индуцирует гиперфосфорилирования тау-белка и его накопления, а окислительный стресс приводит к митохондриальной дисфункции, апоптозу, секреции провоспалительных цитокинов и нейродегенерации. Подтверждением этого является тот факт, что на аутопсии умерших от болезни Альцгеймера выявляют участки снижения экспрессии генов, кодирующих белки инсулиновой сигнальной системы [50].

Таким образом, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются ключевыми фактором в развитии нейродегенеративных заболеваний у больных СД, в связи с чем стратегия лечения должна быть направлена на использование препаратов улучшающих чувствительность тканей к инсулину, осуществляющих эффективный и безопасный контроль за гликемией и обладающих нейропротекторным потенциалом.

Современные тенденции в лечение когнитивных нарушений у больных с СД

Как обсуждалось ранее, СД имеет ряд общих патогенетических звеньев с нейродегенеративными заболеваниями, в связи с чем, некоторые гипогликемические препараты могут иметь потенциальную эффективность в лечении КН (табл.1).

Бигуаниды

Метформин - это бигуанид, который снижает опосредованную инсулином секрецию глюкозы в печени, повышает чувствительность к инсулину и представляет собой препарат первой линии в лечение СД2. Метформин хорошо проникает через ГЭБ оказывает нейропротекторное действие, восстанавливает функции митохондрий, оказывает влияние на эффективность AGE [51].

Данные о влиянии метформина на нейродегенеративные процессы противоречивы. В исследованиях *in vitro* сообщалось о способности метформина снижать фосфорилирование тау-белка в нейронах тау-трансгенных мышей [52]. Исследования *in vivo* показали, что у мышей с ожирением устойчивых к лептину, метформин уменьшал когнитивные нарушения и симптоматику. В то же время, исследование культуры клеток показало, что метформин увеличивает выработку белка бета-амилоида [53].

Наблюдательные исследования на пациентах с диабетом показали снижение легкой КН и деменции в группе больных принимающих метформин по сравнению с пациентами принимающими другие гипогликемические препараты [54].

По данным плацебо-контролируемого исследования с участием пациентов с легкими КН было показано, что прием метформина в течение 12 месяцев улучшал когнитивные функции у пациентов без диабета [55].

Клиническое исследование, в котором изучалось влияние различных групп гипогликемических препаратов на когнитивные функции показало, что пациенты с диабетом, которые использовали только метформин, обладали лучшей когнитивной функцией в области словесного обучения, рабочей памяти и исполнительной функции по сравнению с участниками, принимавшими другие препараты [56].

Однако в некоторых исследованиях на фоне применения метформина наблюдалось увеличение заболеваемости болезнью Альцгеймера и снижение когнитивных функций [57]. При этом КН были обусловлены дефицитом витамина В12, а после коррекции уровня витамина В12 наблюдалось улучшение когнитивных способностей. Как полагают авторы, метформин нарушает связывание витамина В12 с рецептором подвздошной кишки, что приводит к нарушению его всасывания с последующим развитием дефицита витамина В12, что в свою очередь инициирует прогрессирование диабетической нейропатии с последующим снижением когнитивных способностей пациента.

Тем не менее, результаты 8-летней программы по профилактике диабета (DPPOS) показали отсутствие какого-либо негативного влияния метформина на КФ [58].

Таким образом, данные о влиянии метформина на КФ весьма противоречивы. Возможно, предстоящие целенаправленные рандомизированные клинические исследования позволят оценить клиническую эффективность метформина в лечении пациентов СД с КН.

Препараты сульфонилмочевины

Результаты большинства исследований указывают на негативное влияние препаратов сульфонилмочевины на когнитивные функции, которое связывают с большей частотой гипогликемических реакций на фоне приема этих препаратов.

Установлено, что риск тяжелой гипогликемии у пациентов пожилого возраста, получающих препараты этой группы, в частности глибенкламида, значительно выше, чем у молодых пациентов. Это связано с увеличением чувствительности пациентов старше 80 лет к гипогликемическим эффектам препаратов сульфонилмочевины, что клинически проявляется частыми гипогликемическими состояниями и ухудшением КФ [59].

По данным 5-летнего когортного исследования с участием 30 000 пациентов с СД 2 типа в возрасте 65, которым впервые назначались препараты метформина и сульфонилмочевины, были диагностированы около пяти тысяч случаев развития деменции, частота которой была больше в группе больных получавших препараты сульфонилмочевины [60]. В другом сравнительном исследовании по изучению эффективности препаратов сульфонилмочевины и инсулинотерапии у пациентов старше 65 лет наблюдалось прогрессирование деменции в группе сульфонилмочевины, что было связано с частыми гипогликемиями.

В настоящий момент, препараты сульфонилмочевины не рекомендуются для лечения пациентов пожилого возраста с высоким риском гипогликемических состояний и тяжелыми когнитивными нарушениями.

Тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон)

Тиазолидиндионы являются мощными и селективными агонистами ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом- γ (PPAR- γ). Тиазолидиндионы повышают чувствительность тканей к инсулину, уменьшают инсулинорезистентность, улучшают функцию нейронов и процессы формирования памяти. Эти препараты показали нейропротекторные эффекты при болезни Альцгеймера, которые были связаны с ингибированием экспрессии воспалительных генов и подавлением синтеза бета-амилоида [61].

Наиболее изученным препаратом является пиоглитазон, который свободно проникает через ГЭБ, подавляет глиальную активацию и уменьшает явления, связанные с БА [62].

В экспериментальных работах, введение пиоглитазона усиливает передачу сигналов Akt и улучшает пространственное обучение. Кроме того, применение пиоглитазона в комбинированной терапии с лептином, приводит к снижению концентрации амилоида в мозговой ткани [63]. У пациентов с СД 2 типа получавших пиоглитазон в течение 6 месяцев наблюдалось улучшение когнитивных функций и усиление регионарного мозгового кровотока в теменной доле мозга. В то же время у пациентов с БА без диабета, положительного влияния на КФ получено не было [64].

В настоящее время проводится III фаза клинического исследования по оценке эффективности пиоглитазона у пациентов с легкими КН, с использованием алгоритма оценки генетических биомаркеров, что поможет сформулировать показания к применению тиазолидиндинов в качестве препаратов для коррекции и профилактики КН [65].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)

ГПП-1 представляет собой инкретиновый пептид, который усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина и ингибирует секрецию глюкагона в β -клетках поджелудочной железы. ГПП-1 также обладает трофическими свойствами, что проявляется в стимуляции, регенерации и дифференцировки β -клеток, а также в ингибировании апоптоза β -клеток [66].

ГПП-1 и его аналоги (экзенатид, лираглутид и ликсисенатид) свободно проникают через ГЭБ и оказывают влияния на механизмы клеточной защиты нейронов, митохондриальную функцию, апоптоз и оксидативный стресс [67].

Нейропротекторные эффекты аналогов GLP-1 изучаются в ряде клинических исследованиях, как потенциальные препараты для лечения нейродегенеративных расстройств. Нейропротективные эффекты лираглутида опосредованы через сигнальный путь

PI3K-Akt, в то время как эффекты ликсисенатида были отнесены к индуцированным сигнальным путям Akt и MEK [67].

Аналоги ГПП-1 в экспериментальных работах снижали гиперфосфорилирование тау-белка в нейронах, уменьшали размер бета-амилоидной бляшки, предотвращали синаптическую потерю и улучшали синаптическую пластичность [68].

В клинических исследованиях было показано, что 6-месячное лечение лираглутидом пациентов с БА предотвращает снижение метаболизма глюкозы в клетках головного мозга и замедляет прогрессирование болезни [69].

Аналоги ГПП-1 имеют ряд преимуществ, так как не влияют на уровень глюкозы в крови у пациентов без диабета и могут представлять потенциальное безопасное лечение нейродегенеративных состояний у пациентов без нарушений углеводного обмена.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

Ингибиторы ДПП-4 являются гипогликемическими лекарственными средствами, которые ингибируя ДПП-4, уменьшают деградацию ГПП-1, тем самым увеличивают время его нахождения в плазме, что вызывает усиление противодиабетического эффекта. Ингибиторы ДПП-4 показали нейропротекторные эффекты, которые могут быть частично опосредованы через активность ГПП-1 в ЦНС.

На моделях животных с БА было продемонстрировано, что лечение ингибиторами ДПП-4 (саксаглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин) вызывает снижение фосфорилирование тау-белка, уменьшает амилоидную нагрузку и маркеры воспаления, а также устраняет когнитивный дефицит с улучшением показателей памяти [70].

Линаглиптин защищает нейрональные клетки человека от бета-амилоидной токсичности и гиперфосфорилирования тау-белка, предотвращает активацию GSK3 β и ослабляет внутриклеточную продукцию ROS [71]. Все эти эффекты способствуют улучшению когнитивных функций и были подтверждены в клинических исследованиях.

У пожилых пациентов с СД2 и умеренными когнитивными нарушениями 6-месячная терапия ситаглиптином улучшала метаболические показатели и предотвращала снижение когнитивных функций [72]. В другом исследовании изучали влияние алоглиптина на КФ у пациентов с диабетической нефропатией и лакунарными инфарктами мозга. Через 6 мес лечения алоглиптином отмечено значимое улучшение показателей КФ и тестов на интеллект.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иSGLT2)

Изучение возможного влияния иSGLT2 на когнитивные функции является перспективным направлением, ввиду выраженных плеiotропных эффектов препаратов этой группы на сердечно-сосудистые исходы.

В настоящее время существуют единичные экспериментальные работы о влиянии иSGLT2 на КФ.

Применение эмпаглифлозина у мышей с экспериментальным СД 2 типа привело к уменьшению проявлений когнитивной дисфункции, вызванной рентгеновским облучением мозга, что, по мнению авторов, связано с положительными кардиоваскулярными эффектами препарата [73]. Также установлено, что иSGLT2 - дапаглифлозин и канаглифлозин - потенцируют антихолинэстеразную активность мозга, тем самым улучшая КФ в экспериментах на животных [74]. При исследовании сравнения эффективности дапаглифлозина и вилдаглиптина у животных с экспериментальным СД2 типа было показано, что монотерапия каждым из этих препаратов приводит к сопоставимому улучшению митохондриальной функции, процессов сигналинга инсулина, подавлению клеточного апоптоза. Однако только дапаглифлозин улучшал синаптическую пластичность гиппокампа, что проявлялась улучшением памяти. Комбинированный прием этих препаратов улучшал чувствительность тканей мозга к инсулину и уменьшал проявления оксидантного стресса [75].

Инсулинотерапия

Инсулин оказывает различные эффекты на функцию мозга, воздействуя на процессы познания, обучения и памяти. Введение инсулина тормозит снижение когнитивных функций и улучшает память у пациентов с БА [77]. Однако системное введение инсулина связано с недостаточным поступлением его в мозг и повышенным риском гипогликемии. В связи с чем интраназальное введение инсулина имеет ряд преимуществ, особенно при изучении мозговых эффектов инсулина.

Интраназальный инсулин проникает в ЦНС в течение нескольких минут по обонятельным и тройничным периваскулярным каналам, а также через традиционные аксональные транспортные пути и достигает биологически значимых концентраций в мозге через несколько минут [78]. *In vitro* инсулин ингибирует апоптоз нейронов благодаря активации протеинкиназы B, а *in vivo* регулирует фосфорилирование тау-белка и клиренс бета-амиоида [78].

Интраназальное введение инсулина улучшает память и настроение у здоровых лиц, а также у пациентов с легкими когнитивными нарушениями и у пожилых больных с БА, у которых происходит улучшение церебрального метаболизма глюкозы и профилируется увеличение объема пораженных областей мозга. Терапевтическое воздействие инсулина на ЦНС зависит от дозы и модулируется генотипом ApoE, сильным генетическим предиктором развития БА [79].

Следует отметить, что в настоящее время планируются многоцентровые исследования, направленные на оценку клинической эффективности и безопасности интраназального инсулина у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями головного мозга.

Заключение

Ряд экспериментальных и клинических исследований подтверждают тесную связь между СД и нейродегенерацией и предполагают потенциальную терапевтическую роль антидиабетических препаратов в профилактике и лечении этих заболеваний. В настоящее время признано, что инсулин может оказывать важное влияние на работу мозга, а изменения метаболизма и передачи сигналов инсулина могут способствовать развитию нейродегенеративных расстройств, таких как БА и сосудистая деменция. Гипергликемия, ДКА и гипогликемия, сердечно-сосудистые заболевания и др. являются известными факторами риска развития КН у больных диабетом, в связи с чем, лечебные стратегии должны быть направлены на раннюю диагностику и коррекцию этих нарушений. Перспективным направлением в лечение КН у больных СД является использование сахароснижающих препаратов, обладающих нейропротекторным эффектом, что требует проведение многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности этих препаратов у больных СД с КН.

Список литературы:

1. Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(1):71–77. [L]
[SEP]
2. Vincent C, Hall PA. Executive function in adults with type 2 diabetes: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2015;77(6):631–642. [L]
[SEP]
3. 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.
4. Ott A, Stolk RP, Van harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937–42.
5. Curb JD, Rodriguez BL, Abbott RD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer’s dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*. 1999;52(5):971–975.
6. Емелин, А.Ю. Сосудистые когнитивные нарушения / А.Ю. Емелин, В.Ю. Лобзин, И.С. Железняк, И.В. Бойков. – СПб.: 2016. – 80 с.
7. Laws SM, Gaskin S, Woodfield A, et al. Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults. *Sci Rep*. 2017 Aug 29;7(1):9766.
8. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J Neuroinflammation*. 2017 Jan 23;14(1):21.
9. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: Распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет*. 2018;21(4):307–318.
10. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : Report of WHO/IDF Consultation / WHO; International Diabetes Federation. – 2006. – 46 p.
11. Jacobson, A. M., Ryan, C. M., Cleary, P. A., Waberski, B. H., Weinger, K., Musen, G., et al. Diabetes Control and Complications Trial/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*. 201; 54, 245–255.
12. Ryan C. M., Geckle M. O., & Orchard T. J. Cognitive efficiency declines over time in adults with Type 1 diabetes: Effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia*. 2003; 46, 940–948.
13. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary I. J, & Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: A rationale based

- on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *Journal of Anatomy*. 2005; 206, 319– 348.
14. Moran C, Beare R, Phan TG, et al. Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Type 2 diabetes mellitus and bio- markers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85(13):1123–1130. [L SEP]
15. Curb J.D, Rodriguez B.L, Abbott R.D, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer’s dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology*. 1999;52(5):971–975.
16. Crane P.K, Walker R, Hubbard R.A, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013;369(6):540–548. [L SEP]
17. Biessels, G.J, Luchsinger. *Pathobiology of Diabetic Encephalopathy in Animal Models. Diabetes and the Brain Contemporary Diabetes/* – New York: Springer, LLC, 2010. – P. 409–431
18. Brands I. *Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus* . – Netherlands: Gildeprint Drukkerijen B.V., 2007. – 223 p.
19. Christopher M, Duinkerken E. Neurocognitive Consequences of Diabetes. *American Psychologist*. 2016, Vol. 71, No. 7, 563–576.
20. Barnea-Goraly N, Raman M., Mazaika P., Marzelli M, Hershey T., Weinzimer S. A. Diabetes Research in Children Network (Direc- Net). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37, 332–340
21. Northam E. A, Anderson P. J, Werther G. A, Warne G. L, Adler R. G, & Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care*. 1998; 21, 379–384.
22. Cato M. A, Mauras N, Ambrosino J, Bondurant A, Conrad A. L., et all. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2014; 20, 238–247.
23. Cameron F. J., Wherrett D. K. Care of diabetes in children and adolescents: Controversies, changes, and consensus. *The Lancet*. 2015; 385, 2096–2106.
24. Ryan, C. M. Searching for the origin of brain dysfunction in diabetic children: Going back to the beginning. *Pediatric Diabetes*. 2008; 9, 527–530.
25. Ghetti S., Lee J. K., Sims C. E., Demaster D. M., Glaser N. S. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *The Journal of Pediatrics*. 2010; 156, 109–114.
26. Kuhad A, Bishnoi M, Tiwari V, et al. Suppression of NF-kappabeta signaling pathway by tocotrienol can prevent diabetes associated cognitive deficits. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009;92(2):251–259. [L SEP]

27. Wang T, Fu FH, Han B, et al. Long-term but not short-term aspirin treatment attenuates diabetes-associated learning and memory decline in mice. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(1):36–40. ^[1]_[SEP]
28. Jafari Anarkooli I, Barzegar Ganji H, Pourheidar M. The protective effects of insulin and natural honey against hippocampal cell death in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes Res*. 2014;2014:491571. ^[1]_[SEP]
29. Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, et al. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11(3):181–192. ^[1]_[SEP]
30. El-Kossi AE, Abdellah MM, Rashad AM, et al. The effectiveness of evening primrose in glycemic control and improvement of nerve structure and function in diabetic rats. *J Clin Exper Invest*. 2011;2 (2):133–150.
31. Bekyarova GY, Ivanova DG, Madjova VH. Molecular mechanisms associating oxidative stress with endothelial dysfunction in the development of various vascular complications in diabetes mellitus. *Folia Med (Plovdiv)*. 2007;49(3–4):13–19. ^[1]_[SEP]
32. Fishel MA, Watson GS, Montine TJ, et al. Hyperinsulinemia provokes synchronous increases in central inflammation and beta-amyloid in normal adults. *Arch Neurol*. 2005;62(10):1539–1544.
33. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, et al. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*. 2010;156 (1):109–114. ^[1]_[SEP]
34. Nett S.T, Noble J.A, Levin D.L, et al. Biomarkers and genetics of brain injury risk in diabetic ketoacidosis: A pilot study. *J Pediatr Intensive Care*. 2014;3:2. ^[1]_[SEP]
35. Hamed S, Metwally K.A, Farghaly H.S, et al. Serum levels of neuron- specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J Child Neurol*. 2017; 45(1): 265-272.
36. Cameron F.J, Scratch S.E, Nadebaum C, et al. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1554–1562.
37. Glaser N, Ngo C, Anderson S, et al. Effects of hyperglycemia and effects of ketosis on cerebral perfusion, cerebral water distribution, and cerebral metabolism. *Diabetes*. 2012;61(7):1831–1837.
38. Blasetti A, Chiuri R.M, Tocco A.M, et al. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol*. 2011;26(11):1383–1391. ^[1]_[SEP]
39. Hershey T, Bhargava N, Sadler M, et al. Conventional versus intensive diabetes therapy in children with type 1 diabetes: effects on memory and motor speed. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1318–1324. ^[1]_[SEP]

40. Wright R.J, Frier B.M, Deary I.J. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on spatial abilities in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1503–1506. [L][SEP]
41. Dore G.A, Elias M.F, Robbins M.A, et al. Presence of the APOE epsilon4 allele modifies the relationship between type 2 diabetes and cognitive performance: The Maine-Syracuse Study. *Diabetologia*. 2009;52:2551–60. [L][SEP]
42. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560–72.
43. Zhang Z, Lovato J, Battapady H, et al. Effect of hypoglycemia on brain structure in people with type 2 diabetes: Epidemiological analysis of the ACCORD- MIND MRI trial. *Diabetes Care*. 2014;37:3279–85.
44. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-1572.
45. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009;52:1808–15.
46. Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation [L][SEP]of aging by insulin-like signals. *Science*. 2003; [L][SEP]299: 1346–51. [L][SEP]
47. Costello DA, Claret M, Al-Qassab H, et al. Brain deletion of insulin receptor substrate 2 disrupts hippocampal synaptic plasticity and metaplasticity. *PLoS One*. 2012;7(2):e31124.
48. Bauduceau B, Doucet J, Lefloch JP, Verny C. Cardiovascular events and geriatric scale scores in elderly (70 years old and above) type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(1):304-11.
49. Derakhshan F, Toth C. Insulin and the brain. *Curr Diabetes Rev*. 2013;9(2):102-16.
50. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-2243.
51. Chiang, M.C.; Cheng, Y.C.; Chen, S.J.; Yen, C.H.; Huang, R.N. Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction. *Exp. Cell Res*. 2016, 347, 322–331. [L][SEP]
52. Kickstein, E.; Krauss, S.; Thornhill, P. et al. Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 21830–21835. [L][SEP]
53. Li, J.; Deng, J.; Sheng, W.; Zuo, Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2012, 101, 564–574.
54. Hsu, C.C.; Wahlqvist, M.L.; Lee, M.S.; Tsai, H.N. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and [L][SEP]reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J. Alzheimer's*

Dis. JAD 2011, 24, 485–493.

55. Luchsinger, J.A.; Perez, T.; Chang, H.; Mehta, P.; Steffener, J.; Pradabhan, G.; Ichise, M.; Manly, J.; Devanand, D.P.; ^[L]_[SEP]Bagiella, E. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled ^[L]_[SEP]Clinical Trial. *J. Alzheimer's Dis. JAD* 2016, 51, 501–514. ^[L]_[SEP]
56. Herath, P.M.; Cherbuin, N.; Eramudugolla, R.; Anstey, K.J. The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Res. Int.* 2016, 2016, 720-84. ^[L]_[SEP]
57. Moore, E.M.; Mander, A.G.; Ames, D.; Kotowicz, M.A.; Carne, R.P.; Brodaty, H.; Woodward, M.; Boundy, K.; Ellis, K.A.; Bush, A.I.; et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 2013, 36, 2981–2987. ^[L]_[SEP]
58. Luchsinger, J.A.; Ma, Y.; Christophi, C.A.; Florez, H.; Golden, S.H.; Hazuda, H.; Crandall, J.; Venditti, E.; ^[L]_[SEP]Watson, K.; Jeffries, S.; et al. Metformin, Lifestyle Intervention, and Cognition in the Diabetes Prevention ^[L]_[SEP]Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2017, 40, 958–965.
59. Fu H, Xie W, Curtis B, Schuster D. Identifying factor associated with hypoglycemia-related hospitalizations among elderly patients with T2DM in the US: a novel approach using influential variable analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014 Sep;30(9):1787-93.
60. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, Gagnon DR, Driver JA. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged ≥ 65 years with diabetes. *Neurology.* 2017 Oct 31;89(18):1877-1885.
61. Landreth, G. Therapeutic use of agonists of the nuclear receptor PPARgamma in Alzheimer's disease. ^[L]_[SEP]*Curr. Alzheimer Res.* 2007, 4, 159–164. ^[L]_[SEP]
62. Heneka, M.T.; Sastre, M.; Dumitrescu-Ozimek, L.; Hanke, A.; Dewachter, I.; Kuiperi, C.; O'Banion, K.; ^[L]_[SEP]Klockgether, T.; Van Leuven, F.; Landreth, G.E. Acute treatment with the PPARgamma agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain J. Neurol.* 2005, 128, 1442–1453. ^[L]_[SEP]
63. Fernandez-Martos, C.M.; Atkinson, R.A.K.; Chuah, M.I.; King, A.E.; Vickers, J.C. Combination treatment with leptin and pioglitazone in a mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017, 3, 92–106. ^[L]_[SEP]
64. Geldmacher, D.S.; Fritsch, T.; McClendon, M.J.; Landreth, G.A. Randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2011, 68, 45–50.

65. Femminella, G.D.; Bencivenga, L.; Petraglia, L.; Visaggi, L.; Gioia, L.; Grieco, F.V.; de Lucia, C.; Komici, K.; ^[L]_[SEP]Corbi, G.; Edison, P.; et al. Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease: Mechanisms of Action and Future Perspectives. *J. Diabetes Res.* 2017, 2017, 7420796. ^[L]_[SEP]
66. Drucker, D.J.; Sherman, S.I.; Gorelick, F.S.; Bergenstal, R.M.; Sherwin, R.S.; Buse, J.B. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care.* 2010, 33, 428–433. ^[L]_[SEP]
67. Cai H.Y.; Wang, Z.J.; Holscher, C.; Yuan, L.; Zhang, J.; Sun, P.; Li, J.; Yang, W.; Wu, M.N.; Qi, J.S. Lixisenatide attenuates the detrimental effects of amyloid beta protein on spatial working memory and hippocampal neurons in rats. *Behav. Brain Res.* 2017, 318, 28–35. ^[L]_[SEP]
68. Hansen, H.H.; Barkholt, P.; Fabricius, K.; Jelsing, J.; Terwel, D.; Pyke, C.; Knudsen, L.B.; Vrang, N. The GLP-1 receptor agonist liraglutide reduces pathology-specific tau phosphorylation and improves motor function in a transgenic hTauP301L mouse model of tauopathy. *Brain Res.* 2016, 1634, 158–170. ^[L]_[SEP]
69. Gejl, M.; Gjedde, A.; Egefjord, L.; Moller, A.; Hansen, S.B.; Vang, K.; Rodell, A.; Braendgaard, H.; Gottrup, H.; Schacht, A.; et al. In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front. Aging Neurosci.* 2016, 8, 108. ^[L]_[SEP]
70. Kosaraju, J.; Gali, C.C.; Khatwal, R.B.; Dubala, A.; Chinni, S.; Holsinger, R.M.; Madhunapantula, V.S.; Muthureddy Nataraj, S.K.; Basavan, D. Saxagliptin: A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 2013, 72, 291–300. ^[L]_[SEP]
71. Kornelius, E.; Lin, C.L.; Chang, H.H.; Li, H.H.; Huang, W.N.; Yang, Y.S.; Lu, Y.L.; Peng, C.H.; Huang, C.N. DPP-4 Inhibitor Linagliptin Attenuates Abeta-induced Cytotoxicity through Activation of AMPK in Neuronal Cells. *CNS Neurosci. Ther.* 2015, 21, 549–557. ^[L]_[SEP]
72. Rizzo, M.R.; 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 Biol. Sci. Med. Sci.* 2014, 69, 1122–1131. ^[L]_[SEP]
73. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct 26;13:148.

74. Rizvi SM, Shakil S, Biswas D, et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2: advancement in Alzheimer's disease-diabetes type 2 linkage via an enzinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(3):447-51.
75. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. SGLT2- inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;333:43-50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005.
76. 2010;288(1-2):112- 6.
77. Kern, W.; Peters, A.; Fruehwald-Schultes, B.; Deininger, E.; Born, J.; Fehm, H.L. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001, 74, 270–280. [L]
[SEP]
78. Freiherr, J.; Hallschmid, M.; Frey, W.H., 2nd; Brunner, Y.F.; Chapman, C.D.; Holscher, C.; Craft, S.; [L]
[SEP]De Felice, F.G.; Benedict, C. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: A review of basic [L]
[SEP]research and clinical evidence. *CNS Drugs*. 2013, 27, 505–514. [L]
[SEP]
79. Craft, S.; Claxton, A.; Baker, L.D.; Hanson, A.J.; Choler-
ton, B.; Trittschuh, E.H.; Dahl, D.; Caulder, E.; Neth, B.; [L]
[SEP]Montine, T.J.; et al. Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease [L]
[SEP]Biomarkers: A Pilot Clinical Trial. *J. Alzheimer's Dis. JAD* 2017, 57, 1325–1334. [L]
[SEP]

Авторы:

Салухов Владимир Владимирович д.м.н, начальник 1 кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”
email: vlasaluk@yandex.ru

Ромашевский Борис Владимирович к.м.н, старший преподаватель 1 кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова”
email: borisrom1966@mail.ru

Приложение



Рисунок 1. Механизмы индуцированного диабетом повреждения головного мозга: СД1 и СД2 вызывают сосудистые заболевания головного мозга, нейродегенерацию и эксайтотоксичность, активацию ацетилхолинэстеразы и дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Окислительный стресс является причиной нейровоспаления и апоптоза нейронов. Окислительный стресс, нейровоспаление, апоптоз нейронов, митохондриальная дисфункция, нарушение нейротрансмиттеров головного мозга, снижение нейротрофических факторов, уменьшение субъединиц глутамата NR2B и нарушение процессов восстановления головного мозга вызывают нейродегенерацию и эксайтотоксичность.



Рисунок 2. – Схема патогенетических процессов, приводящих к формированию КН у пациентов с СД 1 типа (G. J. Biessels, 2014 г,[17]).

Таблица 1. Влияние антидиабетических препаратов на центральную нервную систему (ЦНС).

Препараты	Эффекты на ЦНС
Метформин	-Восстанавливает митохондрии, ослабляет эффекты AGE путем активации AMPK в нервных стволовых клетках человека -Ре-сенситивизирует нарушение передачи сигналов инсулина и уменьшает фосфорилирование тау в нейронах -Уменьшает когнитивные нарушения у мышей с ожирением, устойчивых к лептину -Увеличивает выработку бета-белка амилоида на клеточных моделях человека (отрицательный эффект) -Уменьшает риск снижения когнитивных способностей у пациентов с диабетом -Улучшает когнитивную способность у пациентов с депрессией - Улучшает словесное обучение, рабочую память -Увеличивает риск когнитивных нарушений в исследованиях, проведенных на пациентах с БА(отрицательный эффект)
Сульфонилмочевина	-Глимепирид защищает нейроны от индуцированной бета-амилоидом дегенерации синапсов, <i>in vitro</i> -Гликлазид оказывает антиоксидантное действие на мозг у диабетических крыс -Глибенкламид уменьшает депрессию и тревогу у крыс с моделью БА -В сочетании с метформином снижает риск развития деменции, у пациентов с диабетом
Тиазолидиндионы	-Нейропротективные эффекты при БА, связаны с уменьшением воспаления и синтеза Aβ -Пиоглитазон подавляет активность глиальных клеток у мышей с моделью БА -Пиоглитазон усиливает передачу сигналов Akt и гиперфосфорилирование тау у мышей -В сочетании с лептином, пиоглитазон снижает уровень амилоида в мозге

	-Пиоглитазон улучшает когнитивные функции и регионарный церебральный кровоток у пациентов с СД2. -Пиоглитазон может улучшить КФ на ранней стадии БА
Агонисты ГПП-1	-Уменьшают апоптоз и оксидативный стресс; улучшают синаптическую пластичность у мышей с моделью БА -Активируют механизмы клеточной защиты нейронов и митохондрий -Снижают фосфорилирования тау, предотвращают гибель синапсов, уменьшают отложения $A\beta$ на мышечной модели БА -Предотвращают снижение метаболизма глюкозы в нейронах у пациентов с БА
Ингибиторы ДПП-4	-Снижение тау фосфорилирования, амилоидной нагрузки и когнитивных нарушений с улучшением памяти -Уменьшение отложения $A\beta$, фосфорилирования тау, активации GSK-3β - Предотвращают ухудшение когнитивных функций у пожилых пациентов с СД2
Ингибиторы SGLT2	- потенцируют антихолинэстеразную активность мозга - у животных с экспериментальным СД2 улучшают митохондриальную функцию в нейронах, процессы сигналинга инсулина, подавляет клеточный апоптоз, потенцируют синаптическую пластичность гиппокампа - уменьшают проявления когнитивной дисфункции, смоделированной у мелких лабораторных животных при их профилактическом назначении
Инсулин	-Уменьшает когнитивные нарушения и улучшает память у взрослых с БА. -In vitro подавляет апоптоз; in vivo регулирует фосфорилирование тау, клиренс и метаболизм $A\beta$ -Улучшает память, настроение, церебральный метаболизм глюкозы; сохраняет объем мозга у пациентов с БА