



Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом

И.Е. Лунева, Н.А. Супонева, д.м.н., проф., член-корр. РАН

Адрес для переписки: Ирина Евгеньевна Лунева, lunevairinaneurology@gmail.com

Для цитирования: Лунева И.Е., Супонева Н.А. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (10): 38–44.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44

Когнитивные расстройства и деменция являются глобальной медико-социальной проблемой во всем мире. Согласно эпидемиологическим данным, в настоящее время в мире около 40 млн человек страдают деменцией, при этом прогнозируется удвоение этого числа каждые 20 лет.

Влияние сахарного диабета (СД) на когнитивные нарушения подтверждают многие исследования и метаанализы, проведенные в странах Европы, Азии и Америки.

Когнитивные нарушения при СД имеют сложный патогенез, который включает дисфункцию инсулиновых рецепторов и активацию повреждения митохондрий нейронов гиппокампа, гемореологические изменения и изменения сосудистой стенки, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, окислительный стресс и дефицит витамина В₁₂, а также влияние ортостатической гипотензии вследствие диабетической автономной нейропатии.

Для диагностики когнитивных нарушений проводят нейропсихологическое тестирование, дополнительную информацию дает нейровизуализация.

Лечение когнитивных нарушений включает увеличение двигательной активности и назначение нейропротекторной терапии.

Добавление в терапевтический курс препарата Цитофлавин у пациентов с СД и когнитивными нарушениями позволяет добиться улучшения в отношении внимания, кратковременной и рабочей памяти, эмоционально-волевой сферы, повысить работоспособность и в целом положительно повлиять на качество жизни.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, сахарный диабет, диабетическая энцефалопатия

Термин «диабетическая энцефалопатия» уже стал привычным для специалистов, работающих с пациентами, страдающими сахарным диабетом (СД). Ведущими клиническими проявлениями, ассоциированными с этим термином, являются различные расстройства когнитивной сферы, затрудняющие не только взаимодействие с лечащим врачом (в частности, нарушенная комплаентность и связанное с этим некорректное выполнение врачебных рекомендаций), но и отношения с членами семьи и рабочим коллективом (в частности, снижение работоспособности и эффективности выполнения возложенных обязанностей, а также эмоционально-личностные изменения).

Проблема когнитивных расстройств неспроста работает медицинское и научное сообщество. Так, согласно эпидемиологическим данным, тяжелой степенью когнитивных нарушений (деменцией) страдают около 40 млн человек, при этом полагают, что их число будет удваиваться каждые 20 лет [1]. Среди причин на первом месте стоит нейродегенеративная патология, прежде всего болезнь Альцгеймера (до 60% случаев). Свой вклад вносят заболевания сердечно-сосудистой системы (не менее 20% случаев) [2].

Влияние сахарного диабета на когнитивные функции также не вызывает сомнений, причем чаще когнитивные нарушения развиваются при СД 2 типа.



Так, в метаанализе исследований, проведенных в странах Европы, Азии и Америки, показано повышение риска когнитивных нарушений на 60% у пациентов с СД по сравнению с лицами без диабета [3]. Сахарный диабет 2 типа увеличивает риск развития когнитивных нарушений на 50%, что проявляется снижением внимания, скорости и обработки освоения двигательных навыков, нарушением вербальной памяти.

С учетом роста заболеваемости СД в последние годы, а также увеличения продолжительности жизни проблема когнитивных нарушений становится крайне важной как в части исследования их патогенеза, так и в части разработки патогенетической терапии [4].

На самом деле данная проблема еще масштабнее по своему охвату. Установлено, что нарушение углеводного обмена уже ассоциируется с риском развития когнитивных расстройств, то есть на стадии, когда диагноз СД еще неправомерен.

Анализ литературы свидетельствует, что тяжесть СД влияет на риск развития деменции, у лиц без СД, но с более высоким уровнем глюкозы риск развития когнитивных нарушений повышен ($p = 0,001$) [5]. В ряде исследований продемонстрирована более важная роль в развитии когнитивных нарушений резистентности к инсулину, чем увеличенного уровня глюкозы натощак [6]. Метаболический синдром также является фактором риска развития когнитивных нарушений [7, 8].

Таким образом, не только СД оказывает значительное влияние на риск развития когнитивных нарушений и деменции, но и предиабет [9, 10].

Патогенез и факторы риска развития когнитивных нарушений при сахарном диабете

В основе патогенеза когнитивных расстройств при СД лежит дисфункция инсулиновых рецепторов, которые экспрессируются в области тела нейрона, а также в синаптических окончаниях в области гиппокампа, играющего важную роль в формировании памяти [11–13]. В головном мозге в норме инсулин непосредственно влияет на передачу сигналов в гиппокампе путем увеличения экспрессии рецепторов N-метил-D-аспартата, а также регулирует концентрацию нейротрансмиттеров: ацетилхолина, норадреналина, адреналина и способствует накоплению γ -аминомасляной кислоты на постсинаптической мембране, что влияет на улучшение обучаемости и формирования памяти [14–16]. Несмотря на влияние передачи сигналов инсулиновых рецепторов на поддержание нормальных когнитивных функций, не было доказано предотвращения их снижения на фоне терапии инсулином, при этом у некоторых пациентов даже ухудшились некоторые домены памяти [17, 18].

Другой важной функцией инсулина в головном мозге является повреждение митохондрий на пресинаптическом уровне в гиппокампе [10]. Действие

инсулина на митохондрии синаптической терминали может уменьшать β -амилоид. Данное снижение функции митохондрий связано с эпигенетическим замалчиванием ядерной ДНК и нарушением репарации ДНК, а также снижением транскрипции компонентов цепи переноса электронов, что приводит к повреждению и гибели нейронов.

Одним из звеньев патогенеза когнитивных нарушений при СД является увеличение в головном мозге экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 6 и 1 β , ядерный фактор kB [19].

Особое значение в патогенезе деменции при СД отводится окислительному стрессу. Накопление активных форм кислорода в нейронах головного мозга активирует несколько клеточных путей, что усиливает воспаление и прогрессирование нейродегенерации [20]. Повышение уровня фактора некроза опухолей ингибирует передачу сигналов инсулина, что приводит к увеличению активных форм кислорода и прогрессированию когнитивных нарушений [10, 21].

Сахарный диабет способствует прогрессированию атеросклероза вследствие повреждения эндотелия сосудов разного калибра. Неудивительно, что осложнения на фоне атеросклеротического поражения мозговых сосудов, ассоциированные с влиянием на высшие психические функции, также связаны с сахарным диабетом.

Цереброваскулярные заболевания вносят существенный вклад в формирование симптомокомплекса диабетической энцефалопатии.

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научный центр неврологии», продемонстрировано раннее развитие хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2 типа, в основе которого лежали гемореологические изменения, изменения сосудистой стенки, а также ускорение прогрессирования атеросклероза [22].

Несмотря на множество путей формирования когнитивных нарушений при СД, патогенез деменции до конца неясен. Определенную роль в этом может играть дефицит витамина B₁₂, ассоциированный с длительным приемом метформина [23, 24].

Контроль гликемии и длительность заболевания признаны факторами риска развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1 типа. В исследованиях DCCT и EDIC у лиц с высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (> 8,8%) наблюдалось умеренное снижение скорости движений и психомоторных доменов по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA_{1c} был более низким (< 7,4%) [25]. Среди детей степень выраженности когнитивных нарушений была выше у тех, кому диагноз был поставлен в возрасте до семи лет [10].

При СД 2 типа влияние таких факторов, как длительность заболевания и уровень гликемии натощак, на время дебюта когнитивных нарушений до конца не изучено. Данные литературы в этом



отношении противоречивы. Так, некоторые исследователи указывают на то, что когнитивные нарушения могут быть более ранним осложнением СД 2 типа у пациентов с повышенной гликемией натощак [26]. В Утрехтском исследовании не было выявлено влияния длительного течения СД 2 типа на более быстрое прогрессирование когнитивных нарушений по сравнению с контрольной группой [27]. В другом исследовании, наоборот, была отмечена более высокая скорость снижения когнитивных функций у пациентов с СД 2 типа с течением времени [28].

Частым осложнением СД является диабетическая автономная (вегетативная) нейропатия (ДАН). Однако диагностика данного состояния при диабете остается невысокой. Развитие ДАН ассоциировано с плохим контролем артериального давления и повышенным риском инсульта, которые являются факторами риска развития когнитивных нарушений и деменции. В некоторых публикациях сообщается о более низких результатах выполнения когнитивных тестов для оценки зрительной памяти у пациентов с ДАН по сравнению с пациентами без СД, а также с СД без ДАН [10]. При этом не выявлено влияния на снижение вербальной памяти.

Существует несколько гипотез влияния ДАН, в частности развития ортостатической гипотензии, на формирование когнитивных нарушений. При нейродегенеративных заболеваниях ортостатическая гипотензия и когнитивные нарушения могут быть обусловлены общим патологическим процессом, вызванным повреждением участков головного мозга, играющих роль в регуляции когнитивных функций и вегетативном контроле. Кроме того, ортостатическая гипотензия может вызывать церебральную гипоперфузию, которая также участвует в формировании и нарастании когнитивных нарушений. Резкие изменения артериального давления вследствие дизавтономии могут усугубить нарушение мозгового кровотока и, как следствие, привести к когнитивной дисфункции. Ортостатическая гипотензия, нарушение регуляции артериального давления, изменение variability сердечного ритма вызывают изменения в белом веществе головного мозга, которые визуализируются при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), асимптомные церебральные инфаркты, накопление повреждения белого вещества повышают вероятность и скорость снижения когнитивных функций в будущем [10].

Таким образом, патогенез когнитивных нарушений при СД многогранен, в связи с чем становится очевидным, что методы профилактики и лечения должны учитывать все возможные для каждого конкретного пациента нюансы.

Диагностика когнитивных нарушений

Пока не существует золотого стандарта клинической диагностики когнитивных нарушений

при СД. Наиболее часто с этой целью используют краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA). Однако нередко требуется более расширенная оценка функций и навыков пациента. Как правило, тестируют кратковременную память, абстрактное мышление, скорость обучения, забывания и обработки информации, внимание, исполнительную функцию и зрительно-пространственные навыки. Для этого применяют Висконсинский тест на сортировку карточек, прямой и обратный диапазон цифр, тест Рея на вербальное обучение и определение местоположения, тест на сложную фигуру Тейлора, тест Струпа, тест на комплексную фигуру Рея – Остеррица, а также другие тесты и опросники.

У больных СД наблюдаются снижение скорости обработки информации, нарушение памяти, внимания и исполнительных функций [27, 29]. Так, у пациентов с СД были более низкие результаты теста Струпа ($p < 0,05$), семантической беглости ($p < 0,06$), теста модальностей цифр и символов ($p < 0,002$).

Среди больных СД 1 типа отмечено снижение скорости мышления и его гибкости по сравнению с лицами контрольной группы. Эти нарушения были интерпретированы как изменения, ведущие к снижению возможности приобретения новых навыков и знаний в новых ситуациях и не предполагающие общего нарушения познания [30].

Метаанализ результатов 24 исследований подтвердил наличие у пациентов с СД 2 типа нарушения двигательных функций, снижение скорости обработки информации, снижение вербальной и зрительной памяти, а также исполнительной функции [31].

Другим методом для оценки прогрессирования когнитивных нарушений является нейровизуализация. Получены данные об уменьшении объема гиппокампа у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе, о стабилизации гипотрофии вещества головного мозга при нормализации гликемии [10, 32].

При оценке рабочей памяти у пациентов с СД с помощью функциональной МРТ обнаружено снижение активации в лобной коре по мере увеличения сложности выполняемой задачи [33].

МР-спектроскопия также показала изменения в головном мозге у пациентов с СД, характерные для деменции [34].

Лечение

Лечение когнитивных нарушений при СД требует мультидисциплинарного подхода, включающего использование как медикаментозных, так и немедикаментозных методов.

Двигательная активность способна оказать положительный эффект на когнитивные функции больных СД. Так, в исследовании SMART установлено достоверное ее влияние на уменьшение прогрес-



сирования невыраженных когнитивных нарушений [35]. Однако в других исследованиях этого подтверждено не было [36]. В некоторых работах с участием пациентов с СД 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе описывалось улучшение исполнительных функций после шестимесячной программы аэробных нагрузок по сравнению с программой упражнений, направленных на растяжку мышц [37]. В ряде других работ отмечено улучшение вербальной памяти после физических упражнений и коррекции диеты в течение шести месяцев [38].

Значимость контроля гликемии в отношении когнитивных функций при разных типах диабета неодинакова. Так, при СД 2 типа не получено явных доказательств влияния нормализации гликемии на когнитивные нарушения. Отмеченное в исследовании ACCORD-MIND замедление атрофии головного мозга по данным МРТ у пациентов с СД 2 типа, получавших интенсивную сахароснижающую терапию, по сравнению с принимавшими стандартную терапию не сопровождалось улучшением когнитивных функций [35, 36].

Таким образом, коррекция гликемии не является главной в отношении развития нарушений высших психических функций у пациентов с СД 2 типа [10, 32].

При СД 1 типа ситуация несколько иная. Установлено, что инсулинотерапия может достоверно улучшить когнитивные функции [10]. Объясняется это тем, что инсулин уменьшает накопление внутриклеточного амилоида, способствует гипофосфорилированию тау-протеина и стабилизирует микротрубочки у пациентов с СД 1 типа [39], тем самым препятствуя развитию дегенеративных изменений в веществе головного мозга.

Особый интерес представляют результаты оценки влияния сахароснижающих препаратов на улучшение когнитивных функций, полученные в эксперименте на животных моделях с СД. Так, миметики глюкагоноподобного пептида 1 лираглутид и ликсисенатид продемонстрировали способность улучшать когнитивные функции, синаптическую пластичность в гиппокампе, память (распознавание объектов), что делает данные препараты перспективными для лечения когнитивных нарушений при СД [40].

У таких пациентов очень важна нейропротекторная терапия.

Метаанализ результатов 15 рандомизированных клинических исследований и одного нерандомизированного в отношении терапии комплексным метаболическим нейропротектором (КМН) Цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия), как таблетированной, так и ступенчатой (внутриривенной с последующей таблетированной), показал ее эффективность в отношении коррекции эмоционально-волевых нарушений, повышения работоспособности и снижения общих жалоб у пациентов с дисциркуляторными энцефалопатиями

на фоне цереброваскулярных заболеваний, в том числе при СД. Несколько меньше препарат влиял на улучшение слуха, речи, двигательную сферу, уменьшение эпизодов утраты сознания [41].

Основную группу составил 1491 пациент, группу контроля – 1048.

После анализа данных в исследование были включены 1874 пациента из шести рандомизированных и одного нерандомизированного клинического исследования. На улучшение состояния на фоне терапии препаратом Цитофлавин указали 83,5% пациентов и 86,9% исследователей. Эффект препарата отмечался в отношении частоты и интенсивности головной боли, вегетативных, эмоционально-волевых расстройств, качества сна и качества жизни в целом. Применение КМН Цитофлавин также ассоциировалось с улучшением когнитивных функций, таких как внимание, кратковременная и рабочая память. Улучшение общего состояния в течение 12 месяцев до начала терапии отмечал 1% пациентов, после двух 25-дневных курсов таблетированной или ступенчатой терапии – 76% [42]. Субъективный эффект от терапии в среднем отмечался к 10–14-му дню и сохранялся в течение 30 дней наблюдения по окончании терапии [43, 44].

С целью оценки субъективных клинических улучшений был проведен метаанализ результатов пяти российских клинических испытаний КМН Цитофлавин. Клиническое улучшение выявлено у 95% пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, что указывало на высокую эффективность терапии. Однако при проведении метаанализа были выявлены существенная гетерогенность между исследованиями и широкий разброс значений клинической эффективности.

Изменение качества жизни на фоне терапии оценивалось с помощью опросника качества жизни (SF-36). Достоверное повышение баллов зафиксировано как в группе Цитофлавина, так и в группе плацебо. Однако величина SF-36 в группе Цитофлавина была примерно в два раза выше, чем в группе плацебо.

Серьезных нежелательных реакций при терапии КМН Цитофлавин не наблюдалось, ни одно возникшее событие не потребовало отмены терапии.

Вывод

Сахарный диабет может вызывать когнитивные нарушения разной степени тяжести, вплоть до деменции. Данное состояние имеет сложный патогенез, поэтому методы профилактики и лечения должны быть разнонаправленными. Терапия когнитивных нарушений включает в себя увеличение двигательной активности и назначение нейропротекторных препаратов.

Применение Цитофлавина может быть гармонично вписано в комплекс медикаментозных мероприятий, направленных на коррекцию когнитивных функций, ассоциированных с сахарным диабетом. ❁



Литература

1. Prince M., Bryce R., Albanese E., et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013; 9 (1): 63–75.
2. Rizzi L., Rosset I., Matheus R.-C. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 908915.
3. Chatterjee S., Peters S.A., Woodward M., et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016; 39 (2): 300–307.
4. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. и др. Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017; 26 (5): 25–30.
5. 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.
6. Ohara T., Doi Y., Ninomiya T., et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology.* 2011; 77 (12): 1126–1134.
7. Dik M.G., Jonker C., Comijs H.C., et al. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care.* 2007; 30 (10): 2655–2660.
8. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром: монография. М.: АСТ 345, 2019.
9. Schnaider B.M., Goldbourt U., Silverman J.M., et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology.* 2004; 63 (10): 1902–1907.
10. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., et al. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16 (9): 87.
11. Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R. The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J. Neurosci.* 1999; 19 (17): 7300–7308.
12. Werther G.A., Hogg A., Oldfield B.J., et al. Localization and characterization of insulin-like growth factor-I receptors in rat brain and pituitary gland using in vitro autoradiography and computerized densitometry* a distinct distribution from insulin receptors. *J. Neuroendocrinol.* 1989; 1 (5): 369–377.
13. Zhao W., Chen H., Xu H., et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (49): 34893–34902.
14. Skeberdis V.A., Lan J., Zheng X., et al. Insulin promotes rapid delivery of N-methyl-D-aspartate receptors to the cell surface by exocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2001; 98 (6): 3561–3566.
15. Boyd J.F.T., Clarke D.W., Muther T.F., Raizada M.K. Insulin receptors and insulin modulation of norepinephrine uptake in neuronal cultures from rat brain. *J. Biol. Chem.* 1985; 260 (29): 15880–15884.
16. Wan Q., Xiong Z.G., Man H.Y., et al. Recruitment of functional GABA(A) receptors to postsynaptic domains by insulin. *Nature.* 1997; 388 (6643): 686–690.
17. Morris J.K., Vidoni E.D., Mahnken J.D., et al. Cognitively impaired elderly exhibit insulin resistance and no memory improvement with infused insulin. *Neurobiol. Aging.* 2016; 39: 19–24.
18. Calvo-Ochoa E., Arias C. Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2015; 31 (1): 1–13.
19. Gaspar J.M., Baptista F.I., Macedo M.P., Ambrosio A.F. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7 (2): 131–142.
20. Tomlinson D.R., Gardiner N.J. Glucose neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurosci.* 2008; 9 (1): 36–45.
21. Choi J., Chandrasekaran K., Demarest T.G., et al. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014; 1 (8): 589–604.
22. Антонова К.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения: дис. ... канд. мед. наук, 2020 // https://www.neurology.ru/sites/default/files/imce/u203/PDF/antonova_kseniya_valentinovna_-_dissertaciya.pdf?download=1.
23. Moore E.M., Mander A.G., Ames D., et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2981–2987.
24. Baroni L., Bonetto Ch., Rizzo G., et al. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 70 (2): 443–453.
25. Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M., et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (18): 1842–1852.
26. Yaffe K., Blackwell T., Kanaya A.M., et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology.* 2004; 63 (4): 658–663.
27. Van den Berg E., Reijmer Y.D., de Bresser J., et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010; 53 (1): 58–65.
28. Hassing L.B., Grant Hofer S.M., Pedersen N.L., et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2004; 10 (4): 599–607.
29. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A., et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (2): 174–180.

Цитофлавин®

Жизнь
продолжается!



Оригинальный четырехкомпонентный нейропротектор
для активации метаболизма клеток в условиях ишемии*

* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Цитофлавин
Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой №50, №100. Регистрационный номер ЛС-001767 от 13.09.2011
Раствор для внутривенного применения. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016. РЕКЛАМА
Информация для специалистов здравоохранения

www.polysan.ru



Инструкция Цитофлавин таб.



30. Brands A.M., Biessels G.J., de Haan E.H., et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 726–735.
31. Palta P., Schneider A.L., Biessels G.J., et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014; 20 (3): 278–291.
32. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D., et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (11): 969–977.
33. Chen Y., Liu Z., Zhang J., et al. Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (12): 3157–3163.
34. Marjanska M., Curran G.L., Wengenack T.M., et al. Monitoring disease progression in transgenic mouse models of Alzheimer's disease with proton magnetic resonance spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005; 102 (33): 11906–11910.
35. Fiatarone Singh M.A., Gates N., Saigal N., et al. The Study of Mental and Resistance Training (SMART) study-resistance training and/or cognitive training in mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, double-sham controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2014; 15 (12): 873–880.
36. Gates N., Fiatarone Singh M.A., Sachdev P.S., Valenzuela M. The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013; 21 (11): 1086–1097.
37. Baker L.D., Frank L.L., Foster-Schubert K., et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2010; 22 (2): 569–579.
38. Watson G.S., Reger M.A., Baker L.D., et al. Effects of exercise and nutrition on memory in Japanese Americans with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006; 29 (1): 135–136.
39. Rdzak G.M., Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014; 34 (12): 1317–1323.
40. McClean P.L., Holscher C. Lixisenatide, a drug developed to treat type 2 diabetes, shows neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2014; 86: 241–258.
41. Журавлева М.В., Городецкая Г.И., Резникова Т.С. и др. Метааналитическая оценка клинической эффективности комплексного метаболического нейротропектора у больных с хронической ишемией головного мозга. Антибиотики и химиотерапия. 2021; 66 (9–10): 39–53.
42. Шукин И.А. Коррекция астенического синдрома. Поликлиника. 2014; 2: 25–30.
43. Федин А.И., Румянцева С., Пирадов М. и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). *Врач*. 2006; 13: 52–58.
44. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование). *Главный врач Юга России* 2007; 4 (12): 29–34.

Cognitive Disorders in People with Diabetes Mellitus

I.Ye. Luneva, N.A. Suponeva, MD, PhD, Prof., Corresponding member of the RASci.

Research Center of Neurology, Moscow

Contact person: Irina Ye. Luneva, lunevairineurology@gmail.com

Cognitive disorders and dementia are the global medical and social problem throughout the world. According to the epidemiological data, about 40 million people in the world currently suffer from dementia, and according to forecasts, the number of cases will double in about 20 years.

This impact of diabetes mellitus (DM) on cognitive impairment is confirmed by many studies and meta-analyses in Europe, Asia and America.

Cognitive impairment in DM has a complex pathogenesis that includes insulin receptors dysfunction and activation of damage to the mitochondria of hippocampal neurons, hemorheological and changes vascular wall changes, increased expression of pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and vitamin B₁₂ deficiency, and impact of orthostatic hypotension due to diabetic autonomic neuropathy.

Diagnosis of cognitive impairment is based on neuropsychological testing, additional information is provided by neuroimaging.

Treatment of cognitive impairment also includes an increase in motor activity, the appointment of neuroprotective therapy.

The inclusion of the drug Cytoflavin in the therapeutic course in patients with DM and cognitive impairment makes it possible to achieve an improvement in terms of attention, short-term and working memory, emotional and volitional disorders, makes it possible to increase working capacity and, in general, positively influence the quality of life of patients.

Key words: cognitive impairment, dementia, diabetes mellitus, diabetic encephalopathy