



Диабет и мозг: вопросы и нерешенные проблемы*

¹ Кафедра неврологии
Медицинской
школы Тель-Авива,
Тель-Авивский
университет

² Кафедра клинической
неврологии
и профилактической
медицины Дунайского
университета
(г. Кремс)

³ Кафедра неврологии
и нейрохирургии
Российского
национального
исследовательского
медицинского
университета,
Московская городская
больница № 8 для
нейропсихиатрии

⁴ Академия медицины
Sahlgrenska,
Гетеборгский
университет

N.M. Bornstein¹, A. Korczyn¹, M. Brainin², A. Guekht³, I. Skoog⁴

Адрес для переписки: Amos Korczyn, amoskor@tau.ac.il

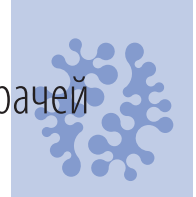
Сахарный диабет (СД) сопровождается повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений, деменции и инсульта. Вероятно, связь между СД и деменцией при сосудистых когнитивных нарушениях сильнее, чем при болезни Альцгеймера. Исходя из этого можно предположить, что цереброваскулярные заболевания являются важным фактором развития когнитивных нарушений при СД. Хотя механизмы влияния СД на мозг не ясны, они могут включать изменения в сосудах головного мозга, нарушения сигнальной системы инсулина в головном мозге, резистентность к инсулину, токсичность глюкозы, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, эпизоды гипогликемии и изменения в метаболизме амилоида.

Когнитивные нарушения и деменция, связанные с СД, также могут быть опосредованы сосудистыми факторами риска, в частности ишемией головного мозга, которая обладает синергизмом с сопутствующими нейродегенеративными процессами. Ни препарата, одобренного для лечения сосудистой деменции, ни фармакологических методов лечения и профилактики когнитивных нарушений у больных СД в настоящее время не существует. Именно поэтому внимание специалистов сосредоточено на способах контроля сосудистых факторов риска, хотя убедительных доказательств, что снижение артериального давления и уровня липидов или жесткий гликемический контроль способны замедлять развитие когнитивных нарушений, нет. Чтобы снизить риск развития и прогрессирования когнитивных нарушений, больным СД может потребоваться индивидуальная мультимодальная терапия.

Плейотропные препараты разнонаправленного действия (например, церебролизин, Актонегин) способны сыграть определенную роль в терапии когнитивных нарушений. Это обосновывает целесообразность проведения исследований по применению данных препаратов у больных СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, инсульт

* Переведено и опубликовано с разрешения правообладателя. Оригинал опубликован в Neurol. Sci. 2014. Vol. 35. № 7. P. 995–1001.



Введение

Сахарный диабет (СД) сопровождается повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений, деменции и инсульта [1]. Значение СД как одного из факторов развития деменции будет неуклонно возрастать, особенно если учитывать, что по расчетам экспертов к 2030 г. количество больных СД в мире достигнет 552 млн [2].

Сосудистые нарушения головного мозга, лежащие в основе снижения когнитивной функции, неоднородны. Они могут приводить к развитию острой или хронической ишемии или и той и другой одновременно.

Болезнь Альцгеймера (БА) – наиболее частая причина деменции. Однако последние данные свидетельствуют, что сосудистые заболевания головного мозга являются не менее распространенным фактором снижения когнитивных функций. В то же время трудно установить природу деменции, и у большинства пациентов, особенно пожилого возраста, заболевание имеет смешанный характер [3]. В нескольких когортных исследованиях данные аутопсии показали смешанные изменения у большинства пациентов с деменцией, включающие изменения, характерные для БА (например, бета-амилоидные бляшки), и сосудистые очаги (инфаркты, лакуны, микрокровоизлияния и изменения белого вещества) [4].

Диабет и когнитивные функции

В ряде исследований с участием больных СД 2 типа (до 90%) показано, что СД является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [5, 6]. Одномоментные поперечные исследования продемонстрировали снижение когнитивных функций в группе СД относительно контрольной группы [7]. Продольные исследования также показали снижение когнитивной функции у пациентов с СД [8, 9].

Р.К. Crane и соавт. и L. Kerti и соавт. доказали, что повышение уровня глюкозы в крови связано с риском

развития когнитивных нарушений или деменции даже у пациентов, не страдающих СД [10, 11]. С. Ruis и соавт. наблюдали умеренные когнитивные нарушения у пациентов на ранней стадии СД 2 типа [12]. К.Ф. Yates и соавт. отметили влияние метаболического синдрома на снижение когнитивных функций и риск развития деменции [13]. Тем не менее данные о причинно-следственной связи между СД и когнитивными нарушениями неоднозначны.

Предполагается, что между деменцией и СД при сосудистой природе когнитивных нарушений существует более тесная связь, чем при БА. Так, метаанализ, проведенный G. Cheng и соавт. (2012), показал, что при СД относительный риск умеренных когнитивных нарушений составляет 1,2, БА – 1,5, сосудистой деменции – 2,5 [14]. В отличие от пациентов, не страдающих СД, у пациентов пожилого возраста с СД отмечаются снижение содержания бета-амилоида и увеличение частоты инфарктов головного мозга [15].

Сахарный диабет может быть связан с развитием только умеренных когнитивных нарушений,

которые медленно прогрессируют и приводят к едва заметным изменениям самооценки, настроения и самочувствия. При этом деменция не развивается. У некоторых пациентов СД сопровождается повышенным риском развития тяжелого когнитивного дефицита и деменции. Эти два процесса могут являться отражением непрерывного континуума с развитием умеренного поражения на раннем этапе. Однако при анализе с учетом возраста и характера развития нарушений выявлены различия между этими двумя типами нарушений. Скорее всего это самостоятельные процессы [16]. Если это так, то и факторы риска, и подходы к терапии будут различаться.

В патофизиологии когнитивных нарушений участвуют различные метаболические и сосудистые нарушения (рис. 1) [17]. Механизмы, посредством которых СД способствует развитию изменений головного мозга, пока не изучены, но скорее всего они включают и цереброваскулярные, и нейродегенеративные изменения. Определенную роль могут играть изменения сосудов головного мозга,



Рис. 1. Возможные причины развития когнитивных нарушений при СД 2 типа



нарушения в мозговой сигнальной системе инсулина, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликозилирования, эпизоды гипогликемии и нарушения метаболизма амилоида. В исследованиях, где использовались методы нейровизуализации, показано наличие структурных изменений в головном мозге у пациентов с СД. При проведении магнитно-резонансной томографии установлена связь между СД и бессимптомными инфарктами мозга [18]. Возможно, СД является фактором риска прогрессирования поражения белого вещества головного мозга [19]. Данные об этой связи противоречивы.

Диабет и острый ишемический инсульт

Когнитивные нарушения и деменция, связанные с СД, могут опосредоваться через ишемический инсульт, который обладает аддитивным действием или синергизмом с сопутствующими нейродегенеративными поражениями. Пациенты с СД подвержены высокому риску развития инсульта. В метаанализе с участием почти 700 000 пациентов показано, что СД повышает риск развития ишемического инсульта в два раза после таких факторов риска, как индекс массы тела, артериальное давление, уровень липидов (отношение рисков (ОР) 2,27 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 1,95–2,65) [20]. С наличием СД также связаны неблагоприятные исходы инсульта, в частности увеличение смертности [21].

Очень часто у больных с острым инсультом выявляется СД, который ранее не был диагностирован. В когортном исследовании 238 пациентов с острым инсультом у 36% СД уже был в анамнезе, а у 16% диагностирован впервые. Еще 4% пациентов имели нарушения толерантности к глюкозе или повышенный уровень глюкозы в крови натощак [22]. Доля больных с острым инсультом и не диагностированным ранее СД, а не

с преходящей стрессовой гипергликемией может быть выше, чем принято считать, поскольку в исследованиях инсульта критерием СД является наличие заболевания в анамнезе или факт приема антидиабетических препаратов [23].

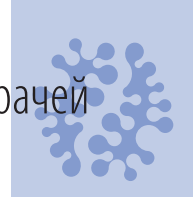
Гипергликемия в период острой фазы инсульта связана с ухудшением краткосрочного прогноза. В систематическом обзоре показано, что ОР госпитальной или 30-дневной летальности после ишемического инсульта составил 3,3 у пациентов с гипергликемией без диагностированного СД и 2,0 у пациентов с диагностированным СД (по сравнению с пациентами, у которых уровень глюкозы был в норме) [24]. В работе J. Alvarez-Sabin и соавт. отмечено, что среди 268 пациентов с нелакунарным инсультом гипергликемия при поступлении в стационар отрицательно коррелировала со степенью улучшения неврологического статуса в первые 24 часа у пациентов с успешной реперфузией после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA), но не у больных, у которых реперфузия отсутствовала [25]. Вероятно, негативное влияние гипергликемии на размер инфаркта может быть связано с тем, происходит реперфузия или нет. Однако A. Bruno и соавт. показали, что более высокие уровни гликемии были связаны с меньшей вероятностью улучшения неврологического статуса и высоким риском симптоматического внутримозгового кровоизлияния независимо от лечения rt-PA [26].

Механизмы неблагоприятного воздействия гипергликемии при ишемическом инсульте могут включать нарушение реканализации и увеличение реперфузионного повреждения (рис. 2) [27]. Связь между гипергликемией и неблагоприятным исходом после инсульта более выражена при крупных инфарктах головного мозга и менее – при лакунарном инсульте [28]. Возможно, это следствие того, что гипергликемия снижает вероятность сохранения жизнеспособ-

ности клеток ишемической «полутени», ишемизированной зоны, которая потенциально способна восстановиться в случае адекватной реперфузии через несколько часов после начала инсульта. При лакунарном инсульте «полутени» обычно нет.

Отрицательное влияние гипергликемии на исход инсульта обуславливает необходимость приема сахароснижающих препаратов в острой фазе. Результаты ранних исследований продемонстрировали, что интенсивная инсулиноterapia оказывает положительный эффект у тяжелобольных пациентов с гипергликемией (без инсульта) [29]. Результаты более поздних исследований не подтвердили этот вывод. В исследовании NICE-SUGAR (Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation – оценка нормогликемии при интенсивной терапии и выживания при использовании алгоритма регуляции уровня глюкозы) показано, что интенсивный контроль уровня глюкозы в крови повышает смертность среди взрослых пациентов. Авторы отмечают, что показатели смертности снижаются при уровне глюкозы в крови 180 мг/дл или менее и повышаются при уровне глюкозы 81–108 мг/дл [30]. Кроме того, интенсивную терапию сахароснижающими препаратами связывают с высоким риском развития тяжелой гипогликемии [31].

Доказательств, что снижение уровня глюкозы улучшает клинические исходы у пациентов с острым инсультом, пока нет. В исследовании GIST-UK (UK Glucose Insulin Stroke Trial – британское исследование глюкозы и инсулина при инсульте) у пациентов, рандомизированных в группу терапии глюкозой, калием, инсулином в переменной дозе, в первые 24 часа после инсульта отмечено статистически значимое снижение уровня глюкозы в плазме и систолического артериального давления. Однако значимого снижения показателей смертности в течение 90 дней по сравнению с контрольной группой не выявлено. Необходимо отметить, что



исследование отличалось недостаточной масштабностью, более 20% пациентов перенесли лакунарный инсульт, а уровень глюкозы в крови во время 24-часового периода терапии в группе интенсивной терапии был только на 0,57 ммоль/л ниже [32].

В пилотном исследовании A. Bruno и соавт. пациенты были рандомизированы на две группы: группу интенсивной терапии инсулином (целевой уровень глюкозы – 7,2 ммоль/л) и группу стандартной терапии инсулином (целевой уровень глюкозы – 11,1 ммоль/л). Клинические исходы оказались лучше у пациентов, получавших интенсивный курс терапии инсулином, хотя различия между группами не были значимыми [33]. В настоящее время проводится исследование III фазы SHINE (Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort – сетевое исследование инсульта, гипергликемии и инсулина). Его результаты помогут сравнить стандартный контроль гликемии с интенсивным контролем гликемии у гипергликемических пациентов с острым ишемическим инсультом [34].

Подходы к лечению для профилактики или уменьшения тяжести когнитивных нарушений

На сегодняшний день специфические фармакологические методы лечения и профилактики когнитивных нарушений у больных СД отсутствуют, поэтому особое внимание уделяется строгому контролю сосудистых факторов риска с целью замедления прогрессирования когнитивного дефицита. Показано, что гипотензивная терапия уменьшает риск развития деменции в общей популяции, хотя результаты рандомизированных контролируемых исследований не вполне убедительны [35]. В исследовании PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study – исследование профилактики повторного инсульта при применении периндоприла) у 6105 пациентов с перенесенным инсультом или транзиторной ише-

мической атакой когнитивные функции были значительно меньше снижены на фоне применения периндоприла (в виде монотерапии или с индапамидом), чем у пациентов на фоне приема плацебо, и отмечено незначительное снижение частоты деменции [36].

В исследовании HYVET-COG (Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive function assessment – артериальная гипертензия в исследовании когнитивной функции у пациентов старческого возраста) прием индапамида в сочетании с периндоприлом или без него оказал

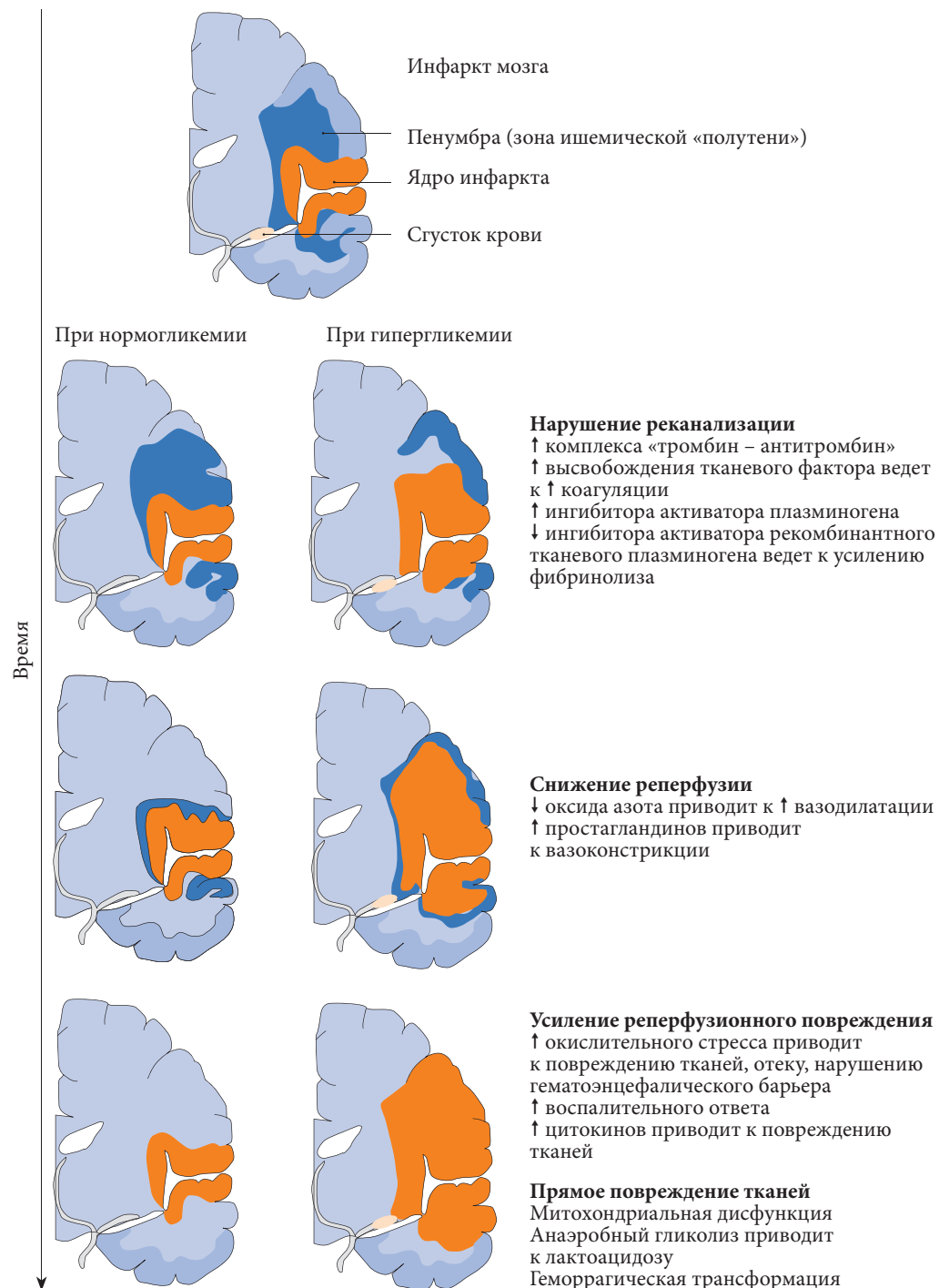


Рис. 2. Возможные временные эффекты гипергликемии на патологическое развитие инфаркта мозга

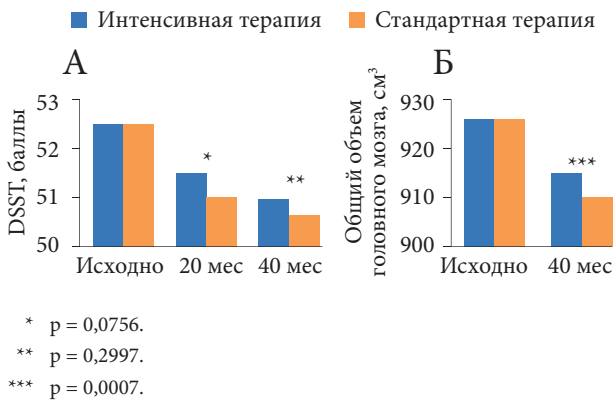


Рис. 3. Исходы в исследовании ACCORD-MIND (А – тест замены цифровых символов (digit symbol substitution test – DSST), Б – общий объем головного мозга)

незначительное влияние на риск развития деменции – ОР составил 0,86 (95% ДИ 0,67–1,09) [37]. Другие исследования не продемонстрировали влияния гипотензивной терапии на когнитивные функции или риск развития деменции [38, 39]. Эффективность гиполипидемической терапии в отношении снижения когнитивных функций также не доказана. Показано отсутствие эффекта при применении симвастатина [40] или правастатина [41]. Некоторые методологические недостатки могли помешать продемонстрировать уменьшение когнитивных нарушений при воздействии на факторы сосудистого риска (включение больных молодого возраста с низкой частотой когнитивных нарушений, недостаточная продолжительность последующего наблюдения, высокий уровень отсева из-за когнитивных нарушений) и дополнительные воздействия на факторы риска в группе плацебо и контрольной группе [35].

Неоднозначные данные получены и при анализе связи между жестким контролем гликемии у больных СД и когнитивными функциями. Одни исследования показали преимущество интенсивного контроля гликемии для когнитивных функций [42, 43], другие не продемонстрировали различий [44]. В исследовании ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen-Detected Diabetes in Primary Care –

англо-датско-голландское исследование интенсивной терапии у пациентов с выявленным при скрининге сахарным диабетом в учреждениях первичной медицинской помощи) выраженность когнитивных нарушений у пациентов с впервые выявленным при скрининге СД 2 типа через шесть лет наблюдения не различалась в группах интенсивного многофакторного и стандартного лечения [45]. Кроме того, когнитивные нарушения в обеих группах соответствовали таковым в контрольной группе (участники без СД). В самом крупном на сегодняшний день исследовании ACCORD-MIND (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Memory in Diabetes – мероприятия по контролю сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом – память при сахарном диабете) когнитивная функция за 40 месяцев наблюдения не улучшилась на фоне интенсивного гликемического контроля (HbA1c – 6,0%) по сравнению со стандартным (HbA1c – 7,0–7,9%) [46]. Тем не менее уменьшение объема мозга было значимо ниже в группе пациентов, получавших интенсивную терапию (рис. 3).

Структурные изменения в головном мозге могут начаться до того, как когнитивные различия между группами станут очевидными, и, следовательно, могут потребоваться долгосрочные наблюдения для выявления преимуществ более интенсивного контроля гликемии. Кроме того, было высказано предположение, что в среднем основные когнитивные функции остаются относительно стабильными в течение длительного периода в обеих группах, что ограничивает возможности терапии [6]. Тем не менее, учитывая высокую смертность у пациентов при интенсивной терапии, строгий контроль гликемии с целью уменьшения влияния СД на головной мозг не рекомендуется. Тяжелые гипогликемические эпизоды в анамнезе связаны с более выраженной деменцией, поэтому важно сопоставлять преимущества жесткого

контроля гликемии и более высокий риск гипогликемии [47]. Эффективность пероральных противодиабетических препаратов для профилактики и лечения когнитивных нарушений сосудистой природы требует уточнения. Первоначально некоторые исследования позволили предположить, что тиазолидиндионы положительно влияют на когнитивные функции у пациентов с БА [48]. Однако крупные, более надежные исследования росиглитазона не продемонстрировали положительных результатов в этом отношении [49]. Данные исследования ACCORD-MIND показали, что терапия росиглитазоном связана с более быстрым снижением когнитивных функций после 40 месяцев [50], хотя эти результаты, возможно, были искажены различиями между пациентами. Не наблюдалось также связи между использованием инсулина и состоянием когнитивных функций. Терапия метформином сопровождалась накоплением амилоидных пептидов в нейронных культурах. Это указывает на возможность ускоренного развития клинических проявлений БА у пациентов с СД 2 типа на фоне приема данного препарата [51]. В недавнем ретроспективном исследовании использование метформина было связано с ухудшением когнитивных функций у больных СД [52]. В то же время исследования у животных показали, что метформин может уменьшать биохимические изменения, подобные изменениям при БА [53]. До сих пор не существует препарата, одобренного для лечения сосудистой деменции. Терапия БА такими препаратами, как ингибиторы холинэстеразы, донепезил и галантамин, сопровождалась некоторым улучшением когнитивной функции в клинических испытаниях, но воздействие на общее состояние и функционирование было менее очевидным [54, 55]. Не было отмечено очевидного положительного эффекта антагонистов N-метил-D-аспартатных рецепторов (например, меманти-



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Антигипоксанта и антиоксиданта, применяющийся в комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008.
Торговое название препарата: Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой.

Показания к применению: метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т. ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью:** **только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы:** **р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т. ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** аллергические реакции вплоть до анафилактического шока.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.
Телефон +7 (495) 933 55 11, факс +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru



на) при сосудистой деменции. Незначительные когнитивные улучшения у некоторых пациентов при таком лечении могут быть результатом одновременного влияния на БА [56].

Плейотропные препараты с мультимодальными механизмами действия (например, церебролизин) обладают определенными положительными эффектами, хотя эти данные требуют подтверждения [57].

Еще одним препаратом с плейотропным нейропротективным и метаболическим влиянием является Актовегин. Эффекты Актовегина включают повышение поглощения и утилизации кислорода, улучшение метаболизма глюкозы и выживаемости нейронов, ингибирование поли(АДФ-рибоза)-полимеразной активности, уменьшение окислительного стресса, активацию ядерного фактора каппа-В (nuclear factor каппа В – NF-каппа В) и снижение апоптоза [58]. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у 567 пациентов прием Актовегина

приводил к уменьшению симптомов диабетической полинейропатии [59]. Другие исследования позволили предположить, что Актовегин оказывает положительное влияние на когнитивные функции. Этот эффект Актовегина в настоящее время исследуется в рандомизированном контролируемом испытании [60]. Учитывая плейотропное нейропротективное и метаболическое действие препарата, необходимо исследовать влияние Актовегина на когнитивную функцию у больных СД.

Заключение

Актуальность проблемы когнитивных нарушений и деменции у больных СД возрастает. В настоящее время нет специфичных методов лечения когнитивных нарушений или профилактики дальнейшего снижения когнитивных функций в общей популяции или только у пациентов с СД. Для снижения риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений у больных СД могут потребоваться инди-

видуализированные мультимодальные подходы к терапии. Использование плейотропных препаратов способно сыграть определенную роль в лечении когнитивных нарушений у данной категории больных, поэтому требуется дальнейшее их исследование в популяции больных СД.

Благодарность. В настоящем обзоре обобщены выступления и доклады экспертов на совещании, которое состоялось в Мюнхене (2012) при поддержке компании Takeda Pharmaceuticals International GmbH. Спонсор предоставил финансовую поддержку Энди Бонд из Spirit Medical Communications, чтобы составить проект этого обзора и определить его автора-координатора. За окончательный вариант статьи полностью ответственны указанные авторы.

Открытый доступ. Эта статья распространяется в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution, которая позволяет ее любое использование, распространение и воспроизведение при условии, что автор(ы) оригинала и источник упоминаются. ☺

Литература

- Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association // *Stroke*. 2011. Vol. 42. № 9. P. 2672–2713.
- Whiting D.R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 94. № 3. P. 313–321.
- Korczyn A.D. Mixed dementia – the most common cause of dementia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002. Vol. 977. P. 129–134.
- Schneider J.A., Bennett D.A. Where vascular meets neurodegenerative disease // *Stroke*. 2010. Vol. 41. Suppl. 10. P. 144–146.
- Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review // *Lancet Neurol.* 2006. Vol. 5. № 1. P. 64–74.
- Exalto L.G., Whitmer R.A., Kappelle L.J., Biessels G.J. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease // *Exp. Gerontol.* 2012. Vol. 47. № 11. P. 858–864.
- Brands A.M., Van den Berg E., Manschot S.M. et al. A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* Vol. 13. № 2. P. 288–297.
- Knopman D., Boland L.L., Mosley T. et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults // *Neurology*. 2001. Vol. 56. № 1. P. 42–48.
- Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromsø study // *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18. № 5. P. 737–743.
- Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. et al. Glucose levels and risk of dementia // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 6. P. 540–548.
- Kerti L., Witte A.V., Winkler A. et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure // *Neurology*. 2013. Vol. 81. № 20. P. 1746–1752.
- Ruis C., Biessels G.J., Gorter K.J. et al. Cognition in the early stage of type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. № 7. P. 1261–1265.
- Yates K.F., Sweat V., Yau P.L. et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. № 9. P. 2060–2067.
- Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies // *Intern. Med. J.* 2012. Vol. 42. № 5. P. 484–491.
- Ahtiluoto S., Polvikoski T., Peltonen M. et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study // *Neurology*. 2010. Vol. 75. № 13. P. 1195–1202.



16. Reijmer Y.D., van den Berg E., Ruis C. et al. Cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 507–519.
17. Strachan M.W. R D Lawrence Lecture 2010. The brain as a target organ in Type 2 diabetes: exploring the links with cognitive impairment and dementia // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 2. P. 141–147.
18. Vermeer S.E., Den Heijer T., Koudstaal P.J. et al. Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 2. P. 392–396.
19. Gouw A.A., van der Flier W.M., Fazekas F. et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 5. P. 1414–1420.
20. Sarwar N., Gao P., Emerging Risk Factors Collaboration et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
21. Eriksson M., Carlberg B., Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study // *Cerebrovasc. Dis.* 2012. Vol. 34. № 2. P. 153–160.
22. Matz K., Keresztes K., Tatschl C. et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 4. P. 792–797.
23. Brainin M., Matz K., Teuschl Y., Tatschl C. The hidden burden of glucose pathology in acute stroke remains hidden // *Stroke.* 2009. Vol. 40. № 1. P. 3.
24. Capes S.E., Hunt D., Malmberg K. et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview // *Stroke.* 2001. Vol. 32. № 10. P. 2426–2432.
25. Alvarez-Sabiñ J., Molina C.A., Montaner J. et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator – treated patients // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 5. P. 1235–1241.
26. Bruno A., Levine S.R., Frankel M.R. et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial // *Neurology.* 2002. Vol. 59. № 5. P. 669–674.
27. Kruyt N.D., Biessels G.J., Devries J.H., Roos Y.B. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: pathophysiology and clinical management // *Nat. Rev. Neurol.* 2010. Vol. 6. № 3. P. 145–155.
28. Uyttenboogaart M., Koch M.W., Stewart R.E. et al. Moderate hyperglycaemia is associated with favourable outcome in acute lacunar stroke // *Brain.* 2007. Vol. 130. Pt. 6. P. 1626–1630.
29. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. № 19. P. 1359–1367.
30. Finfer S., Chittock D.R., NICE-SUGAR Study Investigators et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 13. P. 1283–1297.
31. Kansagara D., Fu R., Freeman M. et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154. № 4. P. 268–282.
32. Gray C.S., Hildreth A.J., Sandercock P.A. et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK) // *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. № 5. P. 397–406.
33. Bruno A., Kent T.A., Coull B.M. et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial // *Stroke.* 2008. Vol. 39. № 2. P. 384–389.
34. Southerland A.M., Johnston K.C. Considering hyperglycemia and thrombolysis in the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) trial // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012. Vol. 1268. P. 72–78.
35. Ligthart S.A., Moll van Charante E.P., Van Gool W.A., Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review // *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 775–785.
36. Tzourio C., Anderson C., Chapman N. et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease // *Arch. Intern. Med.* 2003. Vol. 163. № 9. P. 1069–1075.
37. Peters R., Beckett N., Forette F. et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial // *Lancet Neurol.* 2008. Vol. 7. № 8. P. 683–689.
38. Prince M.J., Bird A.S., Blizard R.A., Mann A.H. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults // *BMJ.* 1996. Vol. 312. № 7034. P. 801–805.
39. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21. № 5. P. 875–886.
40. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9326. P. 7–22.
41. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet.* 2002. Vol. 360. № 9346. P. 1623–1630.
42. Ryan C.M., Freed M.I., Rood J.A. et al. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 2. P. 345–351.
43. Luchsinger J.A., Palmas W., Teresi J.A. et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline // *J. Nutr. Health. Aging.* 2011. Vol. 15. № 6. P. 445–449.
44. Diabetes Control, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions. Complications Study Research Group et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1842–1852.
45. Koekkoek P.S., Ruis C., van den Donk M. et al. Intensive multifactorial treatment and cognitive functioning in screen-detected type 2 diabetes – the ADDITION-Netherlands study: a cluster-randomized trial // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 314. № 1–2. P. 71–77.

Эндокринология



46. *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. Vol. 10. № 11. P. 969–977.
47. *Whitmer R.A., Karter A.J., Yaffe K. et al.* Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus // *JAMA.* 2009. Vol. 301. № 15. P. 1565–1572.
48. *Risner M.E., Saunders A.M., Altman J.F. et al.* Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease // *Pharmacogenomics J.* 2006. Vol. 6. № 4. P. 246–254.
49. *Harrington C., Sawchak S., Chiang C. et al.* Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies // *Curr. Alzheimer. Res.* 2011. Vol. 8. № 5. P. 592–606.
50. *Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V. et al.* Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND // *J. Diabetes Complications.* 2013. Vol. 27. № 5. P. 485–491.
51. *Chen Y., Zhou K., Wang R. et al.* Antidiabetic drug metformin (GlucophageR) increases biogenesis of Alzheimer's amyloid peptides via up-regulating BACE1 transcription // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. № 10. P. 3907–3912.
52. *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. Vol. 36. № 10. P. 2981–2987.
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. Vol. 101. № 4. P. 564–574.
54. *Black S., Román G.C., Geldmacher D.S. et al.* Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Stroke.* 2003. Vol. 34. № 10. P. 2323–2330.
55. *Auchus A.P., Brashear H.R., Salloway S. et al.* Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial // *Neurology.* 2007. Vol. 69. № 5. P. 448–458.
56. *Korczyn A.D., Vakhapova V., Grinberg L.T.* Vascular dementia // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 2–10.
57. *Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H. et al.* Cerebrolysin in vascular dementia: improvement of clinical outcome in a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011. Vol. 20. № 4. P. 310–318.
58. *Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H. et al.* Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action // *J. Neurol. Sci.* 2012. Vol. 322. № 1–2. P. 222–227.
59. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients // *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. № 8. P. 1479–1484.
60. *Guekht A., Skoog I., Korczyn A.D. et al.* A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Actovegin in Patients with Post-Stroke Cognitive Impairment: ARTEMIDA Study Design // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2013. Vol. 3. № 1. P. 459–467.

Diabetes and the Brain: Issues and Unmet Needs

N.M. Bornstein¹, A. Korczyn¹, M. Brainin², A. Guekht³, I. Skoog⁴

¹ Department of Neurology, Tel Aviv Medical School, Tel Aviv University

² Department of Clinical Neurosciences and Preventive Medicine, Danube University Krems

³ Department of Neurology and Neurosurgery, Russian National Research Medical University, Moscow City Hospital № 8 for Neuropsychiatry

⁴ Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg

Contact person: Amos Korczyn, amoskor@tau.ac.il

Abstract Diabetes mellitus (DM) is associated with an increased risk of mild cognitive impairment, dementia and stroke. The association between DM and dementia appears to be stronger for vascular cognitive impairment than for Alzheimer's disease, suggesting cerebrovascular disease may be an important factor in cognitive impairment in DM. Although the exact mechanisms by which DM affects the brain remain unclear, changes to brain vasculature, disturbances of cerebral insulin signaling, insulin resistance, glucose toxicity, oxidative stress, accumulation of advanced glycation end products, hypoglycemic episodes, and alterations in amyloid metabolism may all be involved. Cognitive impairment and dementia associated with DM may also be mediated via vascular risk factors, in particular brain ischemia, the occurrence of which can have an additive or synergistic effect with concomitant neurodegenerative processes. To date, no drug has been approved for the treatment of vascular dementia and there are no specific pharmacological treatments for preventing or reducing cognitive decline in patients with DM. Most focus has been on tighter management of vascular risk factors, although evidence of reduced cognitive decline through reducing blood pressure, lipid-lowering or tighter glycemic control is inconclusive. Tailored, multimodal therapies may be required to reduce the risk of cognitive dysfunction and decline in patients with DM. The use of pleiotropic drugs with multimodal mechanisms of action (e.g., cerebrolysin, Actovegin) may have a role in the treatment of cognitive dysfunction and their use may warrant further investigation in diabetic populations.

Key words: diabetes, cognitive impairment, vascular dementia, stroke

эндокринология