

Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Е.Е. Васенина, О.С. Левин

Адрес для переписки: Олег Семенович Левин, oslevin@mail.ru

Сахарный диабет (СД) 2 типа сопровождается развитием когнитивного снижения у значительной части больных и является фактором риска развития как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера. Ведущим механизмом развития деменции у пациентов с СД 2 типа, по-видимому, является церебральная микроангиопатия, тогда как связь СД с нейродегенеративной патологией представляется более противоречивой. В целом механизмы развития когнитивных нарушений у пациентов с СД во многом остаются неясными, что затрудняет поиск эффективных стратегий предупреждения деменции. Тем не менее уже сейчас необходимы усилия по максимально широкому нейропсихологическому скринингу пожилых пациентов с СД 2 типа для раннего выявления когнитивных нарушений и использование всех имеющихся возможностей их коррекции.

*В этой связи для лечения когнитивного снижения у пациентов с СД представляется перспективным применение препарата с полимодальным действием, такого как стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761®.*

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, когнитивные нарушения, сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера

Нервная система – одна из основных мишеней для сахарного диабета (СД) [1, 2]. В отличие от поражения периферической нервной системы, многократно и подробно описанного при СД (диабетические невропатии), к патологии центральной нервной системы и в первую очередь головного мозга исследователи приступили сравнительно недавно. Наиболее частым проявлением дисфункции головного

мозга при СД являются когнитивные нарушения, анализу которых посвящена данная статья [3–5].

Существует ли причинно-следственная связь между диабетом и когнитивными нарушениями?

Учитывая высокую распространенность в пожилом возрасте как СД, так и когнитивных нарушений (соответственно у 18–20 и 25% лиц

старше 60 лет), резонно предположить, что когнитивные нарушения при СД – результат неизбежного наложения двух пересекающихся популяций больных [3, 6]. Тем не менее накопленные в последние десятилетия данные скорее позволяют предположить причинно-следственные отношения между СД и когнитивными расстройствами.

О когнитивном снижении у пациентов с СД известно давно – со времен классической работы W.R. Miles и H.F. Root (1922) [7]. Проводимые с тех пор исследования неизменно показывают, что у пациентов с СД, особенно СД 2 типа, отмечаются более низкие результаты, чем у лиц того же возраста с нормогликемией [6]. При этом обнаруживается как снижение общей оценки когнитивных функций, так и нарушения в отдельных когнитивных сферах. В среднем отклонения от возрастной нормы обнаруживаются примерно у трети пациентов с СД 2 типа. Хотя в большинстве подобных случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, он способен негативно влиять на качество жизни пациентов.

Особенностью нейропсихологического профиля у пациентов с СД является преобладание нейродинамических и регуляторных нарушений, выявляемых в тестах на внимание, скорость психомоторных реакций, речевую активность, спо-



способность к переключению, концептуальное мышление и т.д. В то же время сфера памяти часто остается более сохранной или страдает вторично по отношению к вниманию и регуляции психической деятельности, следствием чего являются проблемы воспроизведения при относительно сохранном процессе запоминания, о чем свидетельствуют относительная сохранность узнавания и эффективность приемов опосредованного запоминания и воспроизведения. Тем не менее в некоторых исследованиях отмечен дефект, выходящий за пределы нейродинамических и регуляторных когнитивных нарушений и связанный, например, с первичным расстройством памяти или зрительно-пространственных функций [6].

Хотя чувствительность шкалы краткого исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE), часто применяемой для общей количественной оценки когнитивного статуса у пожилых, по отношению к когнитивному дефициту, свойственному пациентам с СД, оказывается субоптимальной, у пожилых пациентов с СД 2 типа в среднем выявляется оценка на 1–2 балла ниже, чем у лиц того же возраста без СД, а в перспективе двух лет оценка по MMSE у больных СД в среднем снижается на 0,5 балла быстрее, чем в отсутствие СД [4, 5, 8]. Более точную оценку когнитивного дефицита при СД могут дать тесты на нейродинамические и регуляторные когнитивные функции (внимание, скорость психомоторных реакций, абстрактное мышление, переключаемость, планирование).

Патогенез когнитивных нарушений при СД

Пожилым возраст пациентов, длительность заболевания повышают вероятность обнаружения когнитивного снижения. Показано, что уровень гликированного гемоглобина коррелирует (хотя и далеко не всегда) с выраженностью когнитивной дисфункции. Более того, при успешном контроле гипергликемии выраженность когнитивных нарушений может уменьшаться, но, как

правило (по крайней мере при СД 2 типа), лишь частично [6, 7]. Таким образом, развитие когнитивной дисфункции может быть индикатором неадекватной терапии СД и в свою очередь способствовать низкой приверженности пациентов лечению. Учитывая связь когнитивного дефицита с метаболическими расстройствами, непосредственно вызываемыми СД, его нередко рассматривают в рамках специфической «диабетической энцефалопатии», существование и статус которой продолжают вызывать дискуссии [7].

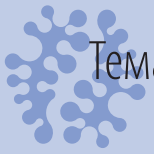
Риск развития деменции у пациентов с СД повышается в среднем в 1,6 раза, при этом риск развития сосудистой деменции повышается в 2–2,6 раза, а риск развития болезни Альцгеймера – примерно в 1,5 раза, независимо от возраста начала СД [9, 10]. Таким образом, деменция, развивающаяся у больного СД, может быть связана как с цереброваскулярной патологией, так и с первично дегенеративным процессом или иметь смешанный характер [4, 11–13].

Патогенез когнитивного снижения при СД во многом остается неясным [4, 13]. Корреляция между когнитивной дисфункцией и степенью гипергликемии, полученная в ряде исследований, может свидетельствовать, что именно это основное метаболическое отклонение у больных СД может быть причиной когнитивных нарушений. Показано, что быстрый подъем уровня глюкозы (в том числе после приема пищи) напрямую сопряжен у больных с СД 2 типа со снижением внимания и других нейродинамических функций [14]. Острая гипогликемия может снижать регионарную перфузию мозга и нарушать осмотическое равновесие в церебральных нейронах [15].

Влияние хронической гипергликемии может быть и более выраженным. Оно может опосредоваться образованием конечных продуктов гликирования, активацией альтернативных полиолового и гексозного метаболических путей, активацией протеинкиназы С и воспалительных процессов в мозге (доказыва-

ется усилением продукции провоспалительных цитокинов, например интерлейкина 6 или фактора некроза опухолей альфа) [4]. В целом, гипергликемия, безусловно, играет роль в развитии когнитивной дисфункции, но непосредственно с ней удается связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический когнитивный дефицит [5, 8]. По-видимому, более важное значение в развитии когнитивного снижения могут играть цереброваскулярная или нейродегенеративная патология, ускоренная метаболическими расстройствами, характерными для СД, а также гипогликемические эпизоды [5–7, 16].

Хорошо известно, что при СД повышается риск развития атеросклероза церебральных сосудов и риск инфарктов мозга [2]. Таким образом, одним из субстратов деменции при СД может быть мультиинфарктное состояние [12]. Однако, по данным ряда исследований, в развитии деменции при СД более важное значение имеет поражение мелких мозговых сосудов, что вызывает диффузную патологию белого вещества больших полушарий, множественные лакунарные очаги и микроинфаркты [5, 13]. В недавнем исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009), проводивших аутопсию 196 пациентов с деменцией, было показано, что у больных с СД число микроинфарктов в мозге было в два раза выше, чем у лиц, не имевших СД [6]. Более важную роль в развитии когнитивного снижения играли микроваскулярные поражения в глубоких отделах мозга, кровоснабжаемых пенетрирующими артериями. О роли микроваскулярной патологии в генезе деменции свидетельствуют корреляция между когнитивным снижением и некоторыми изменениями магнитно-резонансной томографии (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, микрогеморрагии, церебральная атрофия и т.д.), а также его связь с патологией сосудов сетчатки и почек [17]. Причина поражения мелких церебральных сосудов при СД не до конца ясна. Предполагают, что формирование конечных продуктов гликирования, как и активация альтернативных путей углеводного метаболизма, способствуют развитию



окислительного стресса, что приводит к повреждению эндотелия сосудов и развитию ишемии мозга. Однако в исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009) молекулярный маркер окислительного стресса F2-изопропан у пациентов с СД был, наоборот, ниже, чем у пациентов с деменцией, не имевших СД [6]. В последние годы показано, что изменение продукции ангионевринов (например, фактора роста сосудистого эндотелия) может опосредовать повреждение мелких сосудов и гибель нейронов [4]. Более сложна и противоречива связь СД с дегенеративным процессом, свойственным болезни Альцгеймера. Можно предположить, что сосудистые и дегенеративные механизмы взаимодействуют в процессе развития деменции [5]. Общим звеном между нейродегенерацией и цереброваскулярной патологией может служить воспалительный процесс, связанный с повышенной выработкой в головном мозге провоспалительных цитокинов и активацией микроглии [13]. В исследовании J.A. Sonnen и соавт. (2009) одним из отличий пациентов с деменцией, страдавших СД, был повышенный уровень интерлейкина 6 [6]. Некоторую роль в когнитивном снижении может играть и активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, приводящая к увеличению уровня кортизола в крови [15]. Гипогликемия, связанная с передозировкой экзогенного инсулина и пероральных гипогликемических средств, – один из важнейших факторов, способствующих снижению внимания и скорости психомоторных процессов. При гипогликемическом эпизоде клетки мозга лишаются необходимых питательных веществ. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при однократном эпизоде риск повышается в 1,4 раза, при многократных – в 2,4 раза. Абсолютный риск деменции после тяжелого эпизода гипогликемии увеличивается на 2,4% в год [16]. Оказывают ли влияние на риск развития деменции

более легкие приступы гипогликемии, остается неясным. Неблагоприятное действие гипогликемии может быть связано с гибелью нейронов, особенно в нескольких наиболее уязвимых зонах мозга, таких как гиппокамп, а также с активацией свертывающих систем крови (за счет повышения агрегации тромбоцитов и формирования фибриногена) и ишемии. Повреждающее действие гипогликемии, по-видимому, преимущественно сказывается у пожилых пациентов, которые в силу более низкого когнитивного (мозгового) резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых больных СД 1 типа, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения даже при многолетнем наблюдении не отмечено [9].

Инсулинорезистентность как фактор развития когнитивных нарушений

У значительного числа лиц с СД 2 типа выявляется резистентность к инсулину, которая часто сопровождается гиперинсулинемией, центральным ожирением, гиперлипидемией, артериальной гипертензией [13]. Инсулин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать разнонаправленный эффект на когнитивные функции. С одной стороны, острое введение инсулина способно улучшать когнитивные функции, возможно, за счет прямого действия на специфические инсулиновые рецепторы, обнаруживаемые на нейронах и астроцитах в коре и лимбических структурах (мозг в норме продуцирует некоторое количество инсулина, выполняющего функции пептидного нейромодулятора) [15]. С другой стороны, хроническая гиперинсулинемия может оказывать принципиально иной эффект, вызывающий когнитивное снижение и повышение риска микроваскулярных осложнений и болезни Альцгеймера [13]. Постоянный избыток инсулина на периферии способен негативно влиять на энергетический метаболизм

клеток и стойко подавлять продукцию эндогенного инсулина в мозге (показано, например, что у больных болезнью Альцгеймера концентрация инсулина в мозге ниже, чем в норме) [15]. С другой стороны, гиперинсулинемия может влиять на метаболизм бета-амилоида и способствовать развитию болезни Альцгеймера на ее ранней фазе [9, 18]. Церебральный клиренс бета-амилоида происходит через микроглиальный захват, опосредованный рецепторами к липопротеину низкой плотности, или протеолитическую деградацию, обеспечиваемую инсулин-деградирующим ферментом, который имеет более высокую аффинность к инсулину, чем к бета-амилоиду. Вступая в конкурентные взаимоотношения с бета-амилоидом, инсулин может способствовать повышению его уровня в мозге. Таким образом, гиперинсулинемия, особенно сопровождающаяся другими метаболическими расстройствами (например, гиперлипидемией и ожирением), может способствовать инициации дегенеративного процесса [13]. Этому способствует также гликирование бета-амилоида, усиливающее его способность к агрегации, а также сосудистые осложнения СД, ведущие к ишемии мозговой ткани [9]. Влияние гиперинсулинемии, особенно у лиц с абдоминальным ожирением, может быть также опосредовано повышением продукции провоспалительных цитокинов [9]. Вместе с тем в ряде клинических и патоморфологических исследований показано, что уже возникшая болезнь Альцгеймера у пациентов с СД 2 типа развивается более медленно, чем у лиц без СД. Так, по данным M. Musicco и соавт. (2009), число случаев с быстрым прогрессированием болезни Альцгеймера у пациентов с СД было на треть ниже, чем у лиц, не имевших СД [19]. Согласно исследованию J.A. Sonnen и соавт. (2009), степень отложения амилоида в паренхиме мозга и мозговых сосудах у больных СД с деменцией была ниже, чем у аналогичных пациентов без СД, хотя и выше, чем у лиц без деменции [6]. Причины данного парадок-



сального феномена на сегодняшний день остаются неясными. Предполагают, что на определенной стадии развития СД 2 типа, когда возникает относительная недостаточность островковых клеток поджелудочной железы и уровень инсулина снижается, дегенерация бета-амилоида может становиться более эффективной. Возможно также, что патогенное действие оказывает не сама по себе гиперинсулинемия, а связанные с ней метаболические расстройства. Сам же инсулин в высокой концентрации может действовать на рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1, поддерживая трофику нейронов и противодействуя дегенеративному процессу [8, 18]. Таким образом, роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии деменции остается недостаточно изученной.

Другие факторы, способствующие когнитивному снижению у пациентов с СД

Развитию когнитивного снижения могут способствовать и другие осложнения СД, например ишемическая болезнь сердца, а также сопутствующие факторы риска, такие как артериальная гипертензия, курение, недостаточная физическая активность, дислипидемия, ожирение. При сочетании нескольких сосудистых факторов риска вероятность когнитивного снижения повышается. Например, тяжесть поражения мелких мозговых сосудов, во многом опосредующего когнитивное снижение у пациентов с СД, усугубляется при сочетании СД с артериальной гипертензией [13]. Важную роль играют и генетические факторы: у больных СД, являющихся носителями аллеля эпсилон 4 гена апополипротеина Е, риск развития деменции существенно возрастает – в 4,6 раза (в отношении лиц с болезнью Альцгеймера) и 3,9 раза (в отношении смешанной деменции) [5]. Развитию когнитивного снижения может способствовать и депрессия, с повышенной частотой выявляемая у пациентов с СД, а также прием некоторых лекарственных средств, например седативных препаратов или бета-блокаторов [15].

Влияние противодиабетической терапии на когнитивный статус

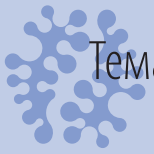
В ряде открытых исследований показано, что адекватное лечение СД связано с улучшением когнитивного статуса. В ряде исследований показано, что применение сахароснижающих средств в течение нескольких месяцев приводит к улучшению памяти и других нейропсихологических функций. Аналогичные результаты получены и в более длительных – двухлетних исследованиях, показавших, что хороший гликемический контроль приводит к улучшению когнитивных функций, особенно у лиц с большей длительностью СД. В одном из исследований применение в течение года меглитинида (специфически влияющего на гипергликемию после приема пищи) сопровождалось более благоприятным влиянием на когнитивные функции, чем лечение сульфонилмочевинной [13, 19]. Таким образом, своевременная (начатая в средние годы жизни) адекватная терапия СД и коррекция других сосудистых факторов риска (гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) могут снижать риск развития деменции в пожилом возрасте, однако данное положение должно быть проверено в длительных контролируемых проспективных исследованиях [13]. Вместе с тем излишне агрессивная терапия, сопровождающаяся развитием гипогликемических эпизодов, может способствовать прогрессированию когнитивного снижения. Более того, недавние патоморфологические исследования принесли парадоксальные результаты: показано, что на фоне противодиабетической терапии (сочетание инсулина и пероральных гипогликемических средств) увеличивалось число микроваскулярных инфарктов в подкорковых структурах, тогда как степень накопления амилоида как в паренхиме, так и в сосудах оказалась ниже, чем у нелеченых больных или лиц, не страдающих СД [20]. Вместе с тем нельзя исключить, что данный результат объясняется более значительной тяжестью диабета у лиц, принимавших лечение (что нашло выражение в более вы-

Своевременная (начатая в средние годы жизни) адекватная терапия СД и коррекция других сосудистых факторов риска (гиперлипидемии, артериальной гипертензии, ожирения) способны снизить риск развития деменции в пожилом возрасте, однако данное положение должно быть проверено в длительных контролируемых проспективных исследованиях

соком уровне глюкозы и гликированного гемоглобина).

В последние годы растет интерес к гипогликемическим препаратам нового поколения (например, тиазолидиндионам росиглитазону и пиоглитазону): предполагают, что в отличие от традиционных противодиабетических средств они лишены способности усиливать микроваскулярную патологию [21]. В любом случае необходимы дополнительные проспективные исследования, оценивающие влияние противодиабетической терапии на когнитивные нарушения.

Наличие выраженного когнитивного дефицита должно учитываться при планировании противодиабетической терапии: лечение в этом случае должно быть максимально упрощено и корригироваться поэтапно, чтобы обеспечить оптимальный результат. При уже развившемся когнитивном дефиците в программы лечения должны включаться средства, усиливающие когнитивные функции, в частности у пациентов с деменцией, вызванной болезнью Альцгеймера или цереброваскулярной патологией, показано применение ингибиторов холинэстеразы и мемантина [3]. Влияние на когнитивное снижение препаратов тиоктовой кислоты, продемонстрировавших умеренную эффективность у больных с диабетической полиневропатией, остается неизученным [6]. Одним из перспективных направлений



лечения когнитивных нарушений у пациентов с СД является применение средств с полимодалным действием (например, препаратов *Ginkgo biloba*).

Применение стандартизированных препаратов *Ginkgo biloba* для коррекции когнитивных нарушений

Ginkgo biloba (гинкго двулопастный) – реликтовое дерево, единственный представитель растений класса гинкговых, которые в мезозойскую эру были широко распространены по планете. Оно занимает промежуточное положение между хвойными и лиственными деревьями. О лечебных свойствах гинкго неоднократно упоминают в древних китайских книгах, в том числе в медицинской монографии Ли Ши-чжэня (16 в.). Название *Ginkgo* (буквально «серебряный плод» или «серебряный абрикос») дерево получило благодаря описанию Е. Кемпфера (1712). Деревья гинкго были распространены в Китае, Японии и Корее и лишь в 18 в. завезены в Европу и Америку. Научное изучение лечебных свойств препаратов, изготовляемых из *Ginkgo biloba*, началось лишь в 1960-е гг. и первоначально связано с именем немецкого исследователя W. Schwabe [22–24].

В настоящее время состав и механизм действия стандартизированного экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761* хорошо изучены. EGb 761* – это название оригинального экстракта гинкго, содержащегося, например, в препарате Мемоплант. Присвоение этому экстракту собственного имени подчеркивает его особый состав. Основные биологически активные компоненты – это флавоногликозиды (кверцетин, кемпферол, изорамнетин), составляющие около 24% экстракта, и терпенлактоны (гинколиды А, В, С), составляющие около 6% экстракта [15, 22, 25]. Остальные компоненты экстракта также могут иметь определенное значение. Поэтому стандартное, всегда одинаковое их содержание является важным условием эффективности и безопасности готового препарата.

Учитывая сложный состав препарата, логично предположить, что

механизм действия опирается на несколько эффектов. Согласно экспериментальным данным, компоненты экстракта оказывают антиоксидантный, антиагрегантный, противовоспалительные эффекты, стабилизируют состояние митохондрий, защищают нейроны от ишемии, снижают вязкость крови, тормозят формирование бета-амилоида, восстанавливают чувствительность к инсулину, усиливают активность холинергической системы [26, 27]. Некоторые эффекты связаны с нормализацией функции эндотелия. На лабораторной модели болезни Альцгеймера экстракт стимулирует нейрогенез, способствуя пролиферации прогениторных клеток гиппокампа, подавляя также олигомеризацию бета-амилоида. Кроме того, экстракт усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе, ослабляя выраженность экспериментальной амнезии, вызванной холинолитиком скополамином. Недавно показана способность компонентов *Ginkgo biloba* за счет торможения моноаминоксидазы увеличивать уровень дофамина и норадреналина в префронтальной коре, снижение которого может служить одним из факторов снижения когнитивных функций [28, 29].

В серии контролируемых клинических испытаний показано, что у пациентов с уже развившейся деменцией стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761* достоверно улучшает состояние когнитивных функций, уменьшает выраженность аффективных нарушений, создает позитивное общее клиническое впечатление (обычно при условии, что суточная доза превышает 200 мг) [30]. Согласно недавно опубликованным результатам исследования, проведенного на Украине, стандартизированный экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761* в дозе 240 мг/сут не только уменьшал выраженность когнитивных и нейропсихиатрических расстройств, но и повышал уровень повседневной активности у пациентов с деменцией. В работе было показано, что степень улучшения была сопоставима при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции [30, 31].

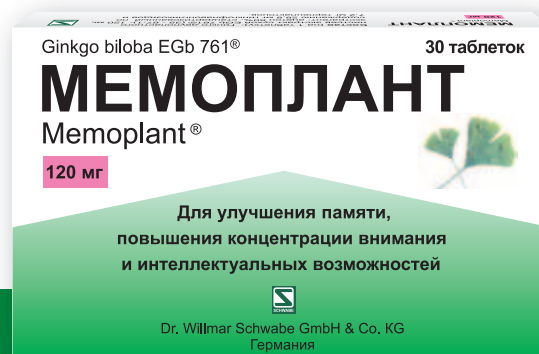
У пожилых лиц, испытывающих возрастное когнитивное снижение, укладывающееся в пределы возрастной нормы, препарат *Ginkgo biloba* улучшает когнитивные функции, прежде всего состояние внимания и рабочей памяти [32]. Способность препарата улучшать состояние когнитивных функций у здоровых пожилых лиц подтверждается данными функциональной нейровизуализации и картирования зрительных вызванных потенциалов [24]. Показано, что препараты *Ginkgo biloba* EGb 761* вызывают прежде всего улучшение избирательности внимания, отсроченного воспроизведения и регуляторных функций, связанных с планированием и способностью к интеллектуальной гибкости и переключению от одного этапа деятельности к другому [28]. В нескольких недавних крупных плацебоконтролируемых исследованиях оценивалась способность EGb 761* предупреждать когнитивное снижение у пожилых лиц [19]. Так, опубликованные в 2008 г. результаты плацебоконтролируемого исследования, проведенного в США и включавшего 118 здоровых пожилых людей 85 лет и старше, свидетельствуют, что при условии непрерывного регулярного приема экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761* (в дозе 240 мг/сут) предупреждает когнитивное снижение в перспективе четырехлетнего наблюдения [33].

Наиболее крупное на сегодняшний день многоцентровое плацебоконтролируемое исследование GEM, проведенное в 2000–2008 гг. в Северной Америке, оценивало способность стандартизированного препарата *Ginkgo biloba* предупреждать развитие деменции у лиц старше 75 лет, относящихся как к возрастной норме (более 2500 человек), так и к умеренному когнитивному расстройству (более 500 человек) [22]. Пациенты принимали экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761* в дозе 240 мг/сут или плацебо. Состояние пациентов повторно оценивалось каждые шесть месяцев вплоть до развития в каждом конкретном случае деменции. Средний период наблюдения соста-



МЕМОПЛАНТ

ВОССТАНАВЛИВАЕТ КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ



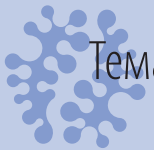
УЛУЧШАЕТ НЕЙРОТРАНСМИССИЮ

- ▶ Улучшает энергетический обмен¹
- ▶ Ускоряет синтез нейротрансмиттеров²
- ▶ Стимулирует нейрогенез³
- ▶ Повышает нейропластичность⁴



Реклама

1 S. Hoyer, H. Lanner, M. Noeldner, S.S. Chatterjee. Damaged neuronal energy metabolism and behavior are improved by Ginkgo biloba extract (EGb® 761). Journal of Neuronal Transmission (1999) 106: 1171-1188.
2 T. Yoshitake, S. Yoshitake and J. Kehr. The Ginkgo biloba extract EGb® 761 and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. British Journal of Pharmacology (2010). Feb 1; 159(3): 659-68. Epub 2010 Jan 25.
3 F. Tchantchou, Y. Xu, Y. Wu, Y. Christen, Y. Luo. EGb® 761 enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. The FASEB Journal article fj.06-7649com. Published online March 13, 2007.
4 W.E. Mueller, J. Heiser, K. Leuner. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb® 761 on neuroplasticity International Psychogeriatrics (2012), Vol. 24, Supplement 1, S21-S24.



Экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761® может быть включен в комплекс лечебных мероприятий у больных СД при выявлении снижения когнитивных функций разных стадий. Особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания

вил более шести лет. В итоге исследования не удалось продемонстрировать снижения риска развития болезни Альцгеймера, к которой относились большинство случаев вновь развившейся деменции. Тем не менее снижение риска сосудистой деменции, особенно у лиц с исходной возрастной нормой, практически достигло уровня достоверности ($p=0,05$). Поскольку снижение риска сосудистой деменции не сопровождалось уменьшением частоты инсульта, резонно полагать, что указанное снижение риска могло произойти лишь за счет влияния препарата *Ginkgo biloba* на механизмы, свойственные дисциркуляторной энцефалопатии. Полученные результаты можно рассматривать как подтверждение данных серии открытых исследований, проведенных в нашей стране

за последние десять лет, которые свидетельствуют о способности препаратов *Ginkgo biloba* улучшать когнитивные функции и субъективное состояние у пациентов с ранними стадиями дисциркуляторной энцефалопатии [26].

Недавно завершившееся крупнейшее в Европе французское пятилетнее исследование GuidAge, оценивавшее способность стандартизированного экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761® в дозе 240 мг/сут предупреждать развитие деменции у пожилых лиц с жалобами на снижение памяти, также принесло обнадеживающие результаты у категории больных, имеющих факторы риска цереброваскулярной патологии и принимавших препарат более четырех лет [32]. Последний факт указывает на более благоприятное медленное прогрессирование заболевания – это можно рассматривать как своего рода предиктор эффекта *Ginkgo biloba*.

Во всех проведенных исследованиях отмечена хорошая переносимость экстракта *Ginkgo biloba* EGb 761®. Частота побочных эффектов препарата в большинстве исследований сопоставима с плацебо. Хотя в литературе описаны казуистические случаи внутримозговых кровоизлияний у лиц, принимавших *Ginkgo biloba*, их связь с приемом препаратов EGb 761® представляется весьма сомнительной.

Таким образом, экстракт *Ginkgo biloba* EGb 761® может включаться в комплекс лечения больных СД при выявлении когнитивного снижения на различных стадиях, но особенно перспективно его применение на ранней стадии заболевания. Полезность препаратов *Ginkgo biloba* определяется также их способностью уменьшать выраженность вестибуло-кохлеарной дисфункции и аффективных нарушений.

Анализ проведенных исследований и практический опыт применения препаратов *Ginkgo biloba* свидетельствуют, что важное значение имеют два сцепленных между собой фактора, в значительной степени предопределяющих эффективность терапии: высокая приверженность пациента терапии, которая делает возможным регулярный прием препарата в течение длительного времени, а также применение достаточно высоких доз препарата EGb 761® (240 мг/сут).

Применение лекарственных форм, содержащих повышенное количество экстракта *Ginkgo biloba* (например, таблеток Мемоплант, 120 мг экстракта EGb 761®), делает возможным двукратный прием лекарственного средства в течение дня, что способствует повышению приверженности пациента лечению и достижению оптимальной дозы препарата (при приеме 120 мг два раза в день). ☺

Литература

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Основы патогенеза и терапии. М., 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
3. Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
4. 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.
5. Kalara R.N. Neurodegenerative disease: diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurol.* 2009. Vol. 5. № 6. P. 305–306.
6. Sonnen J.A., Larson E.B., Brickell K. et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes // *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66. № 3. P. 315–322.
7. Mijnhout G.S., Scheltens P., Diamant M. et al. Diabetic encephalopathy: a concept in need of a definition // *Diabetologia.* 2006. Vol. 49. № 6. P. 1447–1448.
8. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 154. № 7. P. 635–641.
9. *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson A.M., Musen G. et al.* Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1842–1852.
10. Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study // *Arch. Neurol.* 2008. Vol. 65. № 1. P. 89–93.
11. Alafuzoff I., Aho L., Helisalmi S. et al. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009. Vol. 35. № 1. P. 60–68.
12. Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wilson R.S. et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons // *Neurology.* 2006. Vol. 67. № 11. P. 1960–1965.



13. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged // Arch. Neurol. 2009. Vol. 66. № 3. P. 300–305.
14. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics // Neurology. 2006. Vol. 67. № 2. P. 235–240.
15. Strachan M.W., Reynolds R.M., Frier B.M. et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia // British Medical Bulletin. 2008. Vol. 88. № 1. P. 131–146.
16. 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.
17. Van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D. et al. Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus // Age Ageing. 2007. Vol. 36. № 2. P. 164–170.
18. Beeri M.S., Schmeidler J., Silverman J.M. et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology // Neurology. 2008. Vol. 71. № 10. P. 750–757.
19. Musicco M., Palmer K., Salamone G. et al. Predictors of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: the role of vascular and sociodemographic factors // J. Neurol. 2009. Vol. 256. № 8. P. 1288–1295.
20. Nelson P.T., Smith C.D., Abner E.A. et al. Human cerebral neuropathology of type 2 diabetes mellitus // Biochim. Biophys. Acta. 2008. Vol. 1792. № 5. P. 454–469.
21. Van Harten B., de Leeuw F., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. № 11. P. 2539–2548.
22. Eckert A., Keil U., Kressmann S. et al. Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress // Pharmacopsychiatry. 2003. Vol. 36. Suppl. 1. P. S15–S23.
23. Mazza M., Capuano A., Bria P., Mazza S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study // Eur. J. Neurol. 2006. Vol. 13. № 9. P. 981–985.
24. Oken B.S. Ginkgo biloba // Evidence-based Dementia Practice / ed. by N. Qizilbash. Oxford: Blackwell Sciences, 2002. P. 518–523.
25. Birks J., Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 18. № 2. ID CD003120.
26. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. и др. Танахан (EGb 761) в терапии умеренных когнитивных нарушений (мультицентровое исследование) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 12. С. 41–46.
27. DeKosky S.T., Williamson J.D., Fitzpatrick A.L. et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial // JAMA. 2008. Vol. 300. № 19. P. 2253–2262.
28. Le Bars P.L., Velasco F.M., Ferguson J.M. et al. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease // Neuropsychobiology. 2002. Vol. 45. № 1. P. 19–26.
29. Volkow N.D., Logan J., Fowler J.S. et al. Association between age-related decline in brain dopamine activity and impairment in frontal and cingulate metabolism // Am. J. Psychiatry. 2000. Vol. 157. № 1. P. 75–80.
30. Schneider L.S., DeKosky S.T., Farlow M.R. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type // Curr. Alzheimer Res. 2005. Vol. 2. № 5. P. 541–551.
31. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2002. Vol. 14. № 2. P. 77–83.
32. Vellas B., Andrieu S., Ousset P.J. et al. The GuidAge study: methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint // Neurology. 2006. Vol. 67. № 9. Suppl. 3. P. S6–S11.
33. Dodge H.H., Zitzelberger T., Oken B.S. et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline // Neurology. 2008. Vol. 70. № 19. Pt. 2. P. 1809–1817.

Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ye.Ye. Vasenina, O.S. Levin

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Oleg Semyonovich Levin, oslevin@mail.ru

Lowered cognitive functions accompany type 2 diabetes mellitus (T2DM) in many patients. Moreover, T2DM is a risk factor for developing both of vascular dementia and Alzheimer's disease. Cerebral microangiopathy is considered as a lead factor of developing dementia, but relation between DM and neurodegenerative disorders is more controversial.

Because mechanisms of developing cognitive impairment in patients with DM are unclear, it is difficult to search for efficient methods for preventing dementia. Nonetheless, even today every effort should be made for performing broad neuropsychological screening of elderly patients with T2DM for early detection of cognitive impairment and ply all available means for their correction. In connection with this, it is promising to use a medicine with a multimodal action including a standardized extract Ginkgo biloba EGb 761[®].

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, cognitive impairment, vascular dementia, Alzheimer's disease

Эндокринология