

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ



© О.Д. Остроумова^{1,2*}, Е.В. Суркова³, Е.В. Ших¹, Е.В. Реброва¹, М.С. Борисов¹

¹Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

За последние годы накоплено большое количество данных о взаимосвязи между когнитивными нарушениями (КН), деменцией и сахарным диабетом (СД). Данная статья представляет обзор современной литературы, включающий определение когнитивных функций, современную классификацию КН, патогенетические механизмы влияния СД на развитие КН и деменции (нарушение нейрогенеза, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемия, инсулинорезистентность, дисфункция сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов). Подробно рассмотрено влияние на когнитивные функции противодиабетических лекарственных средств: препаратов инсулина, пероральных сахароснижающих средств группы бигуанидов (метформин), тиазолидиндионов (розиглитазона и пиоглитазона), производных сульфонилмочевины (гликлазида, глипизид), ингибиторов α -глюкозидазы (акарбоза), инкретиннаправленной терапии (агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида (эксенатид и лираглутид) и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа (ситаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин), ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2 типа. Приведены данные, свидетельствующие о разнонаправленном действии на когнитивные функции различных противодиабетических препаратов, проанализировано возможное влияние на скорость прогрессирования КН и риск деменции интенсивного контроля уровня глюкозы в плазме по сравнению со стандартным снижением у пациентов с СД 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; когнитивные функции; когнитивные нарушения; деменция; противодиабетические лекарственные средства; инкретиннаправленная терапия; ситаглиптин

COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: PREVALENCE, PATHOGENETIC MECHANISMS, THE EFFECT OF ANTIDIABETIC DRUGS

© Olga D. Ostroumova^{1,2*}, Elena V. Surkova³, Evgenia V. Chikh¹, Ekaterina V. Rebrova¹, Miron S. Borisov¹

¹I.M. Sechenov Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State Medical-Stomatological University, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In recent years, a large amount of data has been accumulated on the relationship between cognitive impairment, dementia and diabetes mellitus. This article presents an overview of modern literature, including the definition of cognitive functions, the modern classification of cognitive impairment, pathogenetic mechanisms of diabetes mellitus influence on the development of cognitive impairment and dementia (neurogenesis, integrity of the blood-brain barrier, systemic inflammatory reactions, hyper- and hypoglycemia, insulin resistance, vascular dysfunction of the microvasculature and increase in glucocorticosteroids). The influence of anti-diabetic medications on cognitive functions has been examined in detail: insulin preparations, oral hypoglycemic agents of the biguanide group (metformin), thiazolidinediones (rosiglitazone and pioglitazone), sulfonylurea derivatives (glycazide, glipizide), α -glucosidase (acarbose) inhibitors, incretin-directed therapy (receptor agonists glucan-like peptide (exenatide and liraglutide) and inhibitors of dipeptidylpeptidase type 4 (sitagliptin, vildagliptin and alogliptin)), sodium glucose inhibitors cotransporter type 2. The data demonstrating a multidirectional effect on the cognitive functions of various antidiabetic drugs is presented, the possible influence on the rate of progression of cognitive impairment and the risk of dementia of intensive control of plasma glucose level in comparison with the standard decrease in patients with type 2 diabetes is analyzed.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; cognitive functions; cognitive impairment; dementia; antidiabetic drugs; incretin-based therapies; sitagliptin

Сахарный диабет 2 типа (СД2) становится все более распространенным заболеванием: около 425 млн людей в возрасте 20–79 лет в мире страдают СД, и предполагается, что к 2045 г. их число возрастет до 629 млн [1]. В России общая численность пациентов с СД на 31.12.2016 г. составила 4,348 млн человек

(2,97% населения РФ), из них: 92% (4 млн) – с СД2 [2]. Более того, в динамике 2013–2016 гг. сохраняется рост распространенности СД, преимущественно за счет СД2 [2].

Широко известно, что СД является важнейшим фактором риска возникновения диабетических микро- (поли-



нейропатии, нефропатии и ретинопатии) и макроангиопатий. Однако тот факт, что СД является фактором риска развития когнитивных нарушений (КН) и деменции, в настоящее время обсуждается значительно реже [3–5].

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [6–7]. Согласно последнему пересмотру международных рекомендаций по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V) [8], к когнитивным расстройствам относится снижение по сравнению с преморбидным уровнем одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации. К ним относят [7–8]: восприятие (гнозис), память, психомоторную функцию (праксис), речь, внимание, управляющие функции, социальный интеллект.

Интерес к КН появился очень давно, еще с конца предыдущего столетия [9]. В настоящее время актуальность проблемы возросла еще в большей степени. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, на 2010 г. более 35 млн человек во всем мире страдали деменцией и КН, ожидается, что этот показатель возрастет примерно до 65 млн человек к 2030 г. [10]. Современная тенденция к увеличению продолжительности жизни и, соответственно, к увеличению числа пожилых лиц в популяции делает проблему КН крайне актуальной не только для неврологов и психиатров, но и для врачей всех специальностей.

КН и деменция являются многофакторной проблемой современной медицины. К основным факторам риска их развития относят [11–16]: возраст пациента, заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальную гипертензию, фибрилляцию предсердий, дислипидемию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность и др.), генетическую предрасположенность, наличие у пациента нарушений обменных процессов (сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, печени, почек, дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты), прием некоторых лекарственных средств (холинолитики, трициклические антидепрессанты, нейролептики, бензодиазепины, некоторые антигипертензивные препараты, например, клонидин, неселективные бета-блокаторы).

Выделяют раннюю стадию когнитивной недостаточности, так называемые «субъективные КН», КН, не достигающие степени деменции (недементные КН) и выраженные когнитивные расстройства (деменция) [17]. Диагноз «субъективные КН» выставляется, если имеются жалобы когнитивного характера, в то время как результаты объективных когнитивных тестов остаются в пределах возрастной нормы [17]. У таких пациентов сниженные по сравнению с индивидуальной нормой когнитивные функции длительное время формально будут находиться в пределах среднестатистического норматива. Международные исследования свидетельствуют, что риск развития деменции среди пациентов с субъективными КН достоверно выше, чем в среднем в популяции [17]. Поэтому даже изолированные жалобы, не подтвержденные когнитивными тестами, не должны оставаться без внимания лечащих врачей.

Диагноз умеренных КН устанавливается в тех случаях, когда, несмотря на имеющийся интеллектуальный дефект, пациент сохраняет самостоятельность в повседневной жизни [17]. При этом пациент может ощущать некоторые трудности при умственной работе, однако при этом не прибегает к помощи других людей [8].

Деменция (или, согласно DSM-V, выраженное нейрокогнитивное расстройство) характеризуется значительной выраженностью нарушений высших мозговых функций, которые препятствуют нормальному функционированию пациента [8]. При деменциях из-за выраженных когнитивных расстройств пациент хотя бы частично лишен независимости и нуждается в посторонней помощи в самых обычных жизненных ситуациях (например, при ориентировании на местности, совершении покупок в магазине) [8, 18]. Деменция представляет собой полиэтиологический синдром, который развивается при различных заболеваниях головного мозга. Существует около 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться деменцией, однако безусловными лидерами в списке причин деменции в пожилом возрасте являются болезнь Альцгеймера, цереброваскулярные заболевания, смешанная деменция (болезнь Альцгеймера в сочетании с цереброваскулярными расстройствами) и деменция с тельцами Леви. Указанные заболевания лежат в основе 75–80% деменций у пожилых людей [14]. Актуализируя эту проблему, нельзя не отметить ожидаемый рост заболеваемости деменцией с 24 млн человек в 2001 г. до 84 млн к 2040 г. [19].

На сегодняшний день существует множество исследований, доказывающих роль СД2 в инициировании и прогрессировании когнитивной дисфункции и развитии деменции [20–25]. С увеличением числа пожилых людей с СД2, число пациентов с когнитивной дисфункцией соответственно возрастает [18]. По сравнению с общей популяцией у людей, страдающих СД2, риск деменции возрастает не менее чем в 1,5 раза [24].

Точные механизмы, лежащие в основе ассоциации между СД2 и деменцией, недостаточно ясны. Однако влияние СД2 на когнитивные функции, вероятно, реализуется посредством целой совокупности механизмов, отражая метаболическую сложность этого заболевания. На сегодняшний день фармакотерапия СД2 обладает высокой эффективностью в достижении целевых уровней гликемии, а также дополнительными позитивными воздействиями, существенно снижая риск развития осложнений, в том числе, возможно, и деменции.

Целью настоящего обзора являются рассмотрение механизмов возникновения и развития КН и деменции на фоне СД2 и определение роли различных противодиабетических лекарственных средств (ЛС) в коррекции когнитивных расстройств у больных СД2.

В настоящее время накапливается все больше доказательств того, что СД как 2, так и 1 типа предрасполагает к развитию КН, в конечном итоге приводящим к деменции [26–28]. В целом на риск развития деменции в большей степени влияет наличие СД2: в частности, СД2 ассоциируется с 50% увеличением риска развития деменции [27], 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 дебюта СД [29, 30]. Таким образом, демен-

ция, развивающаяся у больного СД, может быть связана как с цереброваскулярной патологией, так и с первично дегенеративным процессом или иметь смешанный характер [27, 31–33].

СД2 обуславливает снижение разных когнитивных функций [34–36]. В среднем отклонения от возрастной нормы при выполнении когнитивных тестов обнаруживаются примерно у трети больных СД2 [37]. Хотя в большинстве подобных случаев когнитивный дефект остается легким или умеренным, он негативно влияет на качество жизни пациентов и на их приверженность к лечению [36].

Имеются данные ряда исследований и 3 метаанализов, которые свидетельствуют о снижении когнитивных функций у больных СД2 по сравнению с пациентами той же возрастной группы без СД [34–36]. При СД2 особенно сильно страдают управляющие функции, внимание и скорость когнитивных процессов [34–36]. Так, в метаанализе Sadanand и соавт. [34] были объединены данные 2370 больных СД2 в возрасте 50 лет и старше, с длительностью СД от 4,6 до 13,8 лет, и 21 426 пациентов без СД той же возрастной группы. Пациенты с наличием и отсутствием СД2 имели одинаковый уровень образования, однако среди больных СД чаще выявлялась сопутствующая артериальная гипертензия (26–80% случаев) по сравнению с контрольной группой (9–67%). Авторы выявили, что у больных СД2, по сравнению с пациентами без СД, статистически значимо были ниже показатели, характеризующие эпизодическую и логическую память, когнитивную гибкость (гибкость/ригидность когнитивного контроля), скорость когнитивных процессов, а также литеральные ассоциации. Кратковременная слухоречевая память и оперативная память статистически значимо между группами не различались. Нарушение управляющих функций по всем анализируемым субдоменам (гибкость психических процессов, торможение, оперативная память и внимание) у больных СД2 выявлено также в метаанализе Vincent и соавт. [35]. Еще в один метаанализ Mansur и соавт. [36] включили данные 4252 больных СД2, их средний возраст составлял 68,9 лет, средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – $7,4 \pm 1,6\%$, средняя длительность заболевания – $10,4 \pm 2,9$ года. В контрольной группе средний возраст больных составил 69,5 года. Результаты нейропсихологического тестирования больных СД2 были статистически значимо хуже, чем у пациентов без диабета по всем тестам – Digit Symbol Substitution test и TMT часть A (характеризуют скорость когнитивных процессов), Rey Auditory Verbal Learning Test (запоминание слов на слух/память), TMT часть B (оперативная память/управляющие функции). Также установлено, что состояние когнитивных функций не зависело от длительности СД и величины индекса массы тела, но более высокие уровни HbA_{1c} были статистически значимо взаимосвязаны со снижением скорости когнитивных процессов ($R^2 0,41-0,73$, $P < 0,01$) и ухудшением оперативной памяти/управляющих функций ($R^2=0,62$, $P < 0,001$). В свете вышеизложенного следует также процитировать результаты крупного рандомизированного клинического исследования ACCORD-MIND (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes) [38], в котором изучали возможную взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и возникновением КН у пациентов с СД2. Выборка составила

2977 человек, страдающих СД в среднем порядка 10 лет, медиана возраста пациентов на момент рандомизации – 62,5 года. Оценка когнитивных функций в этом исследовании включала широкий спектр тестов (the Digit Symbol Substitution Test (DSST), Mini-Mental State Examination (MMSE), Rey Auditory Verbal Learning Test, тест Струпа). В результате был сделан вывод о том, что у больных СД2 более высокие уровни HbA_{1c} были статистически значимо взаимосвязаны с более низкими баллами по всем анализируемым параметрам когнитивных тестов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Механизмы, посредством которых СД2 может влиять на возникновение и развитие КН, сложны и многообразны. К наиболее значимым из них относят: нарушение нейрогенеза, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемию, инсулинорезистентность (ИР), дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикоидов [24].

Теория нарушенного нейрогенеза

Нейрогенез в лимбической системе играет ключевую роль в обучении и памяти. Показано, что с возрастом активность нейрогенеза снижается [39]. СД2 способствует прогрессированию дезорганизации процесса нейрогенеза: гипергликемическая среда индуцирует распространение нейронных сетей, но вредит их функционированию. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что нарушение процесса нейрогенеза можно рассматривать как основу когнитивных нарушений и атрофии головного мозга [40].

Деструкция гематоэнцефалического барьера

У пациентов с болезнью Альцгеймера были выявлены различные структурные изменения, обуславливающие нарушение целостности ГЭБ [39]. К ним можно отнести истончение эндотелия, потерю митохондрий и утолщение базальных мембран, последние из которых увеличивают накопление токсичных фокальных Аβ-пептидов. Механические дефекты ГЭБ также приводят к активации действия потенциально патогенных веществ и метаболитов, которые получают непосредственный доступ к веществу головного мозга и повреждают его [40]. СД, индуцирующий дисфункцию ГЭБ, вызывает изменения как барьерных, так и транспортных функций мелких церебральных сосудов, что влечет за собой КН и возникновение деменции [24].

Гипергликемия

Высокая концентрация глюкозы может оказывать токсическое действие на нейроны в мозге посредством нескольких механизмов. Во-первых, осмотические повреждения и окислительный стресс, индуцированные повышенным содержанием глюкозы, стимулируют процесс повреждения нейронов [41]. Считается также, что перманентное поддержание высокого уровня глюкозы приводит к усиленному образованию особых продук-

тов гликозилирования – Advanced Glycation End products (AGEs), которые могут являться потенциально токсичными для нейронов [40]. Пациенты, страдающие СД2 и деменцией, обладают повышенными уровнями AGEs и гиперактивацией микроглии в центральной нервной системе по сравнению с пациентами с деменцией без СД2. AGEs окисляются свободными радикалами, что приводит к непосредственной дезорганизации нейронных сетей [42]. Функции микроглии являются, безусловно, полезными и неотъемлемыми для нормального функционирования центральной нервной системы. Однако нерегулируемая ее гиперактивация вызывает повреждение нейронов. Существует множество доказательств того, что повышение активности микроглии и резидентных врожденных иммунных клеток в мозге может играть патогенную роль [42]. Это может быть связано с оксидативным стрессом, связанным с уменьшенной антиоксидантной активностью [43]. Предполагается, что она, в свою очередь, является следствием дезактивации митохондрий [44]. Этот процесс рассматривается в качестве основного механизма при различных нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Альцгеймера. Острая гипергликемия связана с изменениями настроения: у испытуемых, в частности, отмечается дисфория и повышение уровня тревоги [45]. Хронические более высокие уровни глюкозы крови оказывают негативное влияние на когнитивные процессы, возможно, опосредованное структурными изменениями связанных с обучением областей мозга [46].

Другим важным фактором возникновения когнитивной дисфункции считается гипогликемия. Так, в 2009 г. было проведено когортное исследование 16 667 человек с СД2, данные об эпизодах гипогликемии которых были собраны из выписок больничных карт. Было выявлено, что пациенты с гипогликемиями в анамнезе имели повышенный риск развития деменции. Причем у тех больных, которые перенесли три и более тяжелых гипогликемических эпизода в течение жизни, частота развития деменции оказалась в 2 раза выше [47]. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при одном 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 [48]. Оказывают ли влияние на риск развития деменции легкие гипогликемии, остается неясным.

Гипогликемию, в том числе возникающую на фоне приема ЛС, применяемых для лечения СД, рассматривают как один из важнейших факторов, способствующих снижению когнитивных функций – внимания и скорости психомоторных процессов [48]. Неблагоприятное воздействие 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 [48]. Повреждающее действие гипогликемии, по-видимому, особенно резко выражено у пожилых пациентов, которые в силу более низкого когнитивного (мозгового) резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения [48].

Системные воспалительные реакции

Роль воспаления показана в патогенезе СД2 и инсулинорезистентности (ИР) [49]. Предполагается также, что воспалительные реакции играют важную роль и в патогенезе болезни Альцгеймера [23]. Хроническое вялотекущее воспаление – характерный признак данной нозологической формы. Это подтверждается наличием в нейронах увеличенного пула таких провоспалительных цитокинов, как, например, TNF- α [50]. Также сообщается, что повышенные уровни IL-6, TNF и CRP в плазме крови взаимосвязаны с ухудшением когнитивных функций у больных с СД2 [51]. Активация микроглии цитокинами приводит к разрушению функционирующих нейронов. Именно поэтому многие исследователи предполагают, что воспаление является связующим звеном между СД2 и болезнью Альцгеймера [49].

Инсулинорезистентность

Было выявлено, что в нейронах при болезни Альцгеймера развивается ИР [52]. Стимуляция *ex vivo* рецепторов инсулина в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера показала, что инсулиновая передача сигналов значительно снижается [53]. Более того, в пользу факта ИР в этом случае свидетельствует тот факт, что фосфорилирование субстрата 1 рецептора инсулина происходит на нескольких остатках серина, что, как известно, является особенностью, связанной с ИР [52].

Инсулин имеет множество важных функций в мозге, включая воздействие на когнитивные функции, в том числе память [53]. Дисбаланс глюкозы в крови и ИР могут влиять на синтез ацетилхолина. Ацетилхолинтрансфераза, которая является ферментом, ответственным за синтез ацетилхолина, выделяется в инсулин-рецепторно-позитивные кортикальные нейроны, а инсулин регулирует экспрессию ацетилхолинтрансферазы. Поскольку ацетилхолин является регуляторным нейротрансмиттером когнитивных путей, нарушения, касающиеся его рецепции, могут иметь важное значение для развития нейрокогнитивных расстройств у больных СД2 [54].

Повышение уровня глюкокортикостероидов

Предполагается, что повышенный уровень глюкокортикостероидов способен привести к хроническому повреждению гиппокампа, отрицательно сказывается на функционировании нейронов и тем самым обуславливает снижение когнитивных функций [23].

Дисфункция церебральных сосудов

Дефицит эндотелиальных клеток, возникающий в результате структурных и функциональных изменений в церебральных сосудах ввиду гипергликемии, нарушает работу так называемых нейроваскулярных единиц. Эти явления могут вызывать дегенерацию нейронов вследствие увеличения их восприимчивости к гипоксии и ишемии. Соответственно, нейродегенеративные процессы способны приводить к когнитивным расстройствам [55].

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Управление диабетом требует высокой степени вовлеченности пациента в ежедневное выполнение многих

задач терапевтического характера. Они включают самоконтроль гликемии, здоровое питание, физическую активность, прием медикаментов по назначению врача, распознавание и купирование гипогликемии, гигиену нижних конечностей и т.д. [56]. При СД роль пациента не ограничивается исполнением врачебных предписаний, он фактически становится важным членом команды управления диабетом, что требует специального обучения. Наличие КН требует своевременного выявления, так как это мешает участию пациента в управлении заболеванием [57]. Например, пациент с нарушениями памяти может не ввести очередную дозу инсулина, или, наоборот, ввести ее дважды, или забыть вовремя принять пищу.

Что касается лечения, направленного на снижение уровня глюкозы, рандомизированные контролируемые исследования не выявили дополнительного положительного эффекта интенсивного снижения уровня глюкозы на когнитивное функционирование пациентов с СД2 [58–59]. Сходные данные приведены в кохрейновском систематическом обзоре [5], в который в конечном итоге вошли лишь 2 исследования, где сравнивались результаты интенсивного и стандартного контроля глюкозы у больных СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском (в общей сложности в них приняли участие 13 934 пациента). Не обнаружено статистически значимых различий между двумя режимами лечения (интенсивное снижение уровня глюкозы и стандартное) по количеству больных, у которых в конце периода наблюдения (более 5 лет) отмечалось когнитивное снижение (на 3 и более баллов по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE)) – относительный риск (ОР) 0,98; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,88–1,08; одно исследование; $n=11,140$). Также не выявлено различий между группами по частоте деменции (ОР 1,27; 95% ДИ 0,87–1,85; одно исследование; $n=11,140$). У пациентов в группе интенсивного контроля глюкозы обнаружено большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии по сравнению с группой стандартного контроля (ОР 2,18; 95% ДИ 1,52–3,14; 2 исследования; $n=12,827$), что, по мнению авторов, оказало влияние на результаты [5].

Целью крупного метаанализа Tuligenga [60] также являлось сравнение влияния интенсивного и стандартного гликемического контроля на КН у больных СД2. В общей сложности в метаанализ были включены данные 24 297 пациентов из пяти рандомизированных клинических исследований. Период наблюдения в этих исследованиях варьировал от 3,3 до 6,2 лет, средний возраст участников при рандомизации – от 59 до 70 лет, а длительность СД2 – от 5,4 до 10,8 лет (4 из 5 исследований). Лишь одно исследование включало пациентов с впервые выявленным СД2. Уровень HbA_{1c} участников составил в среднем около 7%. Результат объединенного анализа показал, что интенсивный гликемический контроль не был связан с замедлением развития КН по сравнению со стандартным гликемическим контролем. По результатам метаанализа был сделан вывод о том, что интенсивный гликемический контроль не должен рекомендоваться для профилактики когнитивного снижения у пациентов с СД2, потому что доказательства его эффективности отсутствуют. Кроме того, использование интенсивной противодиабетической терапии приводит

к увеличению риска гипогликемии, что связано с увеличением риска развития когнитивных расстройств.

В рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) [61] приняли участие 10 320 пациентов старше 50 лет (средний возраст $63,3\pm 6,7$ лет) с преддиабетом и СД2 (впервые выявленный СД2, или СД2 на ранней стадии, т.е. без медикаментозной сахароснижающей терапии, или лечение одним пероральным сахароснижающим препаратом) с высоким сердечно-сосудистым риском. Согласно факториальному дизайну 2x2 исследования ORIGIN, пациенты были рандомизированы на группы стандартной терапии плюс омега-3 жирные кислоты или плацебо, а также на группы, в которых титровалась доза инсулина гларгин до целевого уровня гликемии натощак ($5,3$ ммоль/л) плюс омега-3 жирные кислоты или плацебо. Одной из целей исследования было определение влияния различных видов терапии на когнитивные способности участников. При анализе динамики показателей углеводного обмена отмечено, что через год средний уровень глюкозы плазмы натощак в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, составил $5,2$ ммоль/л против $6,0$ ммоль/л в группе стандартного лечения. Уровень HbA_{1c} в группе инсулина гларгин снизился с $6,4\%$ до $5,9\%$ к концу первого года исследования. В группе стандартной терапии на данном этапе наблюдения этот показатель снизился до $6,2\%$, различие между группами составило $0,3\%$ ($p<0,001$). Не было выявлено статистически значимой разницы в скорости изменения когнитивных функций между группой получавших инсулин гларгин (более интенсивный контроль глюкозы) и находящимися на стандартной терапии (для MMSE $p=0,39$, для DSS $p=0,34$).

Следовательно, имеющиеся результаты свидетельствуют в пользу того, что у больных СД2 интенсивный контроль уровня глюкозы в плазме не влияет на скорость прогрессирования КН и риск деменции. Тем не менее, некоторые препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, могут улучшить когнитивные функции вне зависимости от снижения уровня глюкозы, то есть, по-видимому, посредством других дополнительных механизмов действия [22]. Поскольку большинство пациентов с СД2 получают различные противодиабетические ЛС, очень важно понимать меру их влияния на когнитивные функции [62].

Препараты инсулина

В ряде исследований получены данные о потенциальных положительных эффектах препаратов инсулина на когнитивные функции [20, 56, 63]. Считается, что инсулин уменьшает внутриклеточное содержание амилоида, способствует гипофосфорилированию, которое стабилизирует микротрубочки, способствуя полимеризации тубулина. Эти эффекты уменьшают нейрональную альтерацию при деменции [20]. Данный факт подтверждается в исследовании Reger и соавт. [63], в котором участвовали 26 пациентов с болезнью Альцгеймера и 35 здоровых добровольцев (группа контроля). Было показано, что инсулинотерапия статистически значимо улучшает показатели, характеризующие когнитивные функции.

Часто фармакотерапия инсулином бывает комплексной. У людей с СД2 инсулиновая терапия обычно ини-

цируется с использованием базального применения инсулина в дополнение к пероральным или неинсулиновым инъекционным ЛС. Факторы, которые следует учитывать при фармакотерапии инсулином, включают риск гипогликемии, стоимость, продолжительность действия и простоту использования. КН могут препятствовать самообслуживанию пациентов, связанному с использованием препаратов инсулина [56]. Важнейшим фактором в заместительной инсулинотерапии у пациентов с СД и КН считают режим его дозирования. Рутинная практика титрования инсулина с целью достижения оптимального утреннего уровня глюкозы в крови натощак в отношении пациентов с КН должна применяться с осторожностью. Такая практика может привести к необоснованному назначению инсулина длительного действия, а пациент с когнитивной дисфункцией способен пропустить вечерний и/или ночной приемы пищи, что приведет к возникновению гипогликемии. Самой безопасной считается та базальная доза инсулина, что позволяет пациенту пропустить питание без возникающей гипогликемии (то есть доза инсулина должна быть безопасной в состоянии голодания). Это можно оценить методом с ночным «базальным тестированием», в рамках которого пациенту предлагается потребить ранний ужин, а вечером и ночью ничего не есть. Затем проводят анализы уровней глюкозы в крови: через 4–5 ч после обеда, в полночь, около 2:00–3:00 ч ночи и после пробуждения. Если уровень глюкозы в крови уменьшается до >30 мг/дл в течение ночи, базальная доза инсулина слишком высока, и ее необходимо уменьшить.

У пациентов с более выраженными КН или деменцией наиболее предпочтительно использование инсулина длительного действия при дозировках, которые не вызывают гипогликемии в сочетании с консервативными фиксированными дозами принимаемой пищи. Уменьшение дозировки инсулина может быть реализовано на основании количества потребляемой пищи (например, 50% рекомендуемой дозы инсулина, если фактическое потребление углеводов составило порядка 50% планируемого) [56].

В кросс-секционном исследовании 2016 г. [13] на фоне терапии инсулином скорость реакции была статистически значимо меньше ($p < 0,005$) по сравнению с пациентами, не получающими инсулинотерапию. Препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы (ТЗД) были нейтральны в отношении когнитивных функций.

Метформин

Метформин (сахароснижающее ЛС класса бигуанидов) – препарат первой линии фармакотерапии СД2 [64]. Он увеличивает поглощение глюкозы в мышцах при одновременном снижении глюконеогенеза печени. Метформин снижает уровень инсулина [65], воспаление и тромбоз [66] и улучшает чувствительность к инсулину [60], все это указывает на его потенциальные возможности для улучшения когнитивных функций, учитывая патогенетические механизмы их развития при СД. Недавно опубликованные результаты экспериментального исследования указывают на то, что метформин способен индуцировать нейрогенез [67] и поэтому может иметь дополнительные положительные свойства в тех случаях, когда СД2 сочетается с КН или деменцией [68].

Важное значение имеют результаты крупного исследования [69], в котором обработке подверглась медицинская база данных, включающая в себя порядка 800 000 человек. Из этого пула число больных СД старше 50 лет составило 25 393 человека. Период наблюдения составил 8 лет, оценивали новые случаи деменции. Анализировали также группу пациентов без СД. Было показано, что наличие СД2 увеличивает риск развития деменции более чем в 2 раза. У пациентов с СД2 при совместном приеме метформина и производных сульфонилмочевины риск развития деменции статистически значимо ($p < 0,005$) снижался в течение 8 лет на 35% [69].

Влияние метформина на когнитивные функции оценено также в исследовании Pin и соавт. [21, 70], в котором приняли участие пожилые пациенты с СД2. Авторы выявили статистически значимое ($p < 0,05$) снижение риска развития КН при долгосрочном (более 6 лет) лечении метформином по сравнению с группой пациентов, получавших другую сахароснижающую терапию [70]. В плацебо-контролируемом исследовании Date и соавт. [71] участвовали пациенты, страдающие СД2 и депрессивным расстройством. Через 24 нед в группе пациентов, принимающих метформин, отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение познавательных характеристик, оцениваемых по шкале памяти Wechsler-Revised. По результатам же крупного кросс-секционного исследования [13] метформин значимого влияния на когнитивные функции не оказывал.

Необходимо упомянуть, что недавнее исследование на клеточных моделях стало причиной обеспокоенности тем, что метформин способен повышать уровень β -секретазы, тем самым увеличивая генерацию β -амилоидных пептидов, возможно, стимулируя развитие амилоидоза [72]. Результаты же когортного исследования Imfeld и соавт. [73] показали, что пациенты с СД2, получавшие метформин в составе комбинированной терапии, имели немного более высокий риск развития болезни Альцгеймера, чем те, кто этот препарат не получал. Однако такие результаты относительно метформина необходимо интерпретировать с осторожностью, потому что больший риск возникновения болезни Альцгеймера не был подтвержден в анализе подгрупп пациентов, получающих монотерапию метформином. Более того, в исследовании имеются данные о том, что длительность приема метформина не увеличивает риск возникновения КН.

Тиазолидиндионы

ТЗД (розиглитазон и пиоглитазон) еще в доклинических исследованиях продемонстрировали способность улучшать функцию эндотелия и тем самым препятствовать развитию нарушений памяти у лабораторных животных с СД [74]. Результаты первого клинического исследования розиглитазона при болезни Альцгеймера были многообещающими: они показали улучшение памяти у пациентов с легкой и умеренной когнитивной дисфункцией [75]. Однако впоследствии при исследованиях на более крупных выборках пациентов не было выявлено однозначного положительного эффекта розиглитазона на когнитивные функции пациентов с деменцией [76]. Более того, в последующих исследованиях сообщалось, что прием розиглитазона связан с ухудшением когнитивных функций у некоторых пациентов с СД2 [77]. В цитируемом выше кросс-секционном исследовании 2016 г. [13] ТЗД были

нейтральны в отношении когнитивных функций. В целом результаты исследований о влиянии препаратов данной группы на когнитивные функции неоднозначны, что определяет необходимость дальнейших исследований.

Производные сульфонилмочевины (гликлазид, глипизид)

Производные сульфонилмочевины по-прежнему широко используются для лечения СД2 [64]. В вышецитируемом крупном тайваньском исследовании [69] было выявлено статистически значимое ($p < 0,005$) снижение риска возникновения деменции у пациентов с СД2 в течение 8 лет на фоне терапии производными сульфонилмочевины и метформинном. В кросс-секционном исследовании [13] препараты сульфонилмочевины оказались нейтральны в отношении влияния на когнитивные функции. В целом считается, что препараты сульфонилмочевины должны использоваться с осторожностью у лиц с тяжелой когнитивной дисфункцией. Их действие потенциально способно вызвать гипогликемию, а пациент с деменцией не всегда способен адаптироваться под такую ургентную ситуацию [5, 78].

Ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза)

Ингибиторы α -глюкозидазы не рекомендуются к использованию у людей, страдающих когнитивной дисфункцией. Также значительно ограничивают применение препаратов данной группы их гастроинтестинальные побочные эффекты. Применять их необходимо при каждом приеме пищи, что, во-первых, снижает приверженность пациентов к лечению, а во-вторых, для пациентов с КН может быть затруднительно [56].

Инкретиннаправленная терапия

Среди различных вариантов противодиабетической терапии наиболее перспективной в улучшении когнитивных функций в настоящее время представляется инкретиннаправленная терапия. Рецепторы к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1) и глюкозозависимому инсулинотропному полипептиду (ГИП) экспрессируются не только в поджелудочной железе, но и в ряде других органов. Действия инкретинов на эти рецепторы обуславливают экстрапанкреатические механизмы, участвующие в гомеостазе глюкозы [79, 80]. Инкретины также воздействуют и на головной мозг: периферически секретируемый ГПП-1 способен преодолевать ГЭБ путем пассивной диффузии [81]. Кроме того, в головном мозге небольшое количество ГПП-1 вырабатывается в ядре солитарного тракта, функционируя как нейротрансмиттер [82]. Инкретины, по-видимому, оказывают дополнительные воздействия на головной мозг, которые непосредственно не связаны с метаболизмом глюкозы. В нескольких исследованиях нейронных клеточных линий ГПП-1 индуцировал рост нейронов [83–84]. В одном из исследований было обнаружено, что инфузия ГИП стимулировала пролиферацию нейрональных клеток-предшественников в гиппокампе у крыс [85]. Кроме того, у пациентов с дезорганизацией ГИП-рецепторов возникали нарушения сигнальных путей, приводя к уменьшению нейрональных клеток-предшественников в зубчатой извилине [86]. Эти данные показывают, что инкретины обладают нейротрофическими свойствами.

На сегодняшний день существуют 2 группы средств инкретиннаправленной терапии – это агонисты рецепторов ГПП-1 (эксенатид, лираглутид, ликсисенатид, дилаглутид) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, алоглиптин) [65].

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида

В ряде исследований было отмечено, что агонисты ГПП-1 обладают нейропротекторным эффектом на моделях инсульта у животных [87], при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [88, 89], боковом амиотрофическом склерозе [90] и болезни Хантингтона [91]. В крупном ретроспективном анализе обнаружено улучшение результатов когнитивных тестов у больных с болезнью Паркинсона и СД2, получавших терапию эксенатидом, по сравнению с контрольной группой, пациенты которой получали стандартную противодиабетическую терапию (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины) [92].

Следует также упомянуть результаты недавно опубликованного исследования 19 больных СД2, страдающих также депрессивным или биполярным расстройством, вызывающим КН. Исходно и спустя 4 нед терапии лираглутидом (аналог ГПП-1) авторы оценивали когнитивные функции с использованием ряда когнитивных тестов (TMT B (Trail Making Test-B), Digit Symbol Substitution Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, тест Струпа) и отметили статистически значимое ($p < 0,001$) улучшение когнитивных функций на фоне лечения лираглутидом [93].

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа

Имеются данные экспериментальных и клинических исследований, что некоторые ингибиторы ДПП-4, особенно ситаглиптин, имеют положительное влияние на когнитивные функции [94–101].

Так, в проспективном исследовании [94] приняли участие 253 пациента с СД2, в том числе 52 с сопутствующей болезнью Альцгеймера. Было обнаружено, что терапия ситаглиптином статистически значимо ($p = 0,034$) улучшала когнитивные функции пациентов с СД2. При этом у пациентов без сопутствующей болезни Альцгеймера в конце периода наблюдения на фоне терапии ситаглиптином или инсулином отмечены лучшие результаты по шкале оценки когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими иные сахароснижающие препараты (метформин) ($p = 0,024$). В подгруппе пациентов с СД2 и болезнью Альцгеймера, получавших ситаглиптин, также отмечено статистически значимое улучшение когнитивных функций. Аналогично в конце периода наблюдения различия между группами (группа ситаглиптина и группа пациентов, получающих метформин) оказались статистически значимы. Авторами был сделан вывод о том, что терапия ситаглиптином может приводить к улучшению когнитивных функций у пожилых пациентов с СД2.

Механизмы положительного влияния ситаглиптина на головной мозг были изучены в ряде экспериментальных исследований [95–97]. Так, Amico и соавт. [95] выявили, что лечение ситаглиптином противодействовало, во-первых, ухудшению памяти лабораторных животных в условиях стресса, во-вторых, индуцировало увеличение в головном

мозге уровня ГПП-1, в-третьих, значительно сокращало количество повреждений и выраженность воспалительных процессов в веществе головного мозга, а также уменьшало количество отложений депозитов β -амилоида. Авторы сделали вывод, что ингибирование эндогенных ферментов ДПП-4 ситаглиптином может значительно замедлить темпы прогрессирования некоторых форм болезни Альцгеймера [95]. Результаты британского исследования [96] показали, что терапия ситаглиптином способна нивелировать нарушение памяти у мышей с ожирением, улучшает чувствительность тканей к инсулину, стимулирует нейрогенез и уменьшает окислительный стресс в гиппокампе. Согласно полученным результатам, ситаглиптин уменьшал повреждение гиппокампа, вызванное СД, подавлял активность провоспалительных цитокинов. Авторы также обнаружили антиоксидантный и антиапоптотический потенциалы ситаглиптина. Все полученные данные свидетельствуют о том, что ситаглиптин, помимо основного сахароснижающего действия, обладает дополнительными нейропротективными свойствами, которые, вероятно, опосредуются его антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими механизмами.

Считается, что снижение цереброваскулярной реактивности (ЦВР) связано с повышенным риском развития инсульта, в свою очередь, снижение ЦВР часто возникает у больных СД [97]. По данным проспективного исследования А.Е. El-Sahar и соавт. [97], у пациентов с недавно диагностированным СД2 комбинация метформин+ситаглиптин оказывает благоприятное влияние на ауторегуляцию сосудов головного мозга, повышая ЦВР, что потенциально способно уменьшить риск возникновения КН и инсульта.

В настоящее время в России имеется препарат Янувия (фирма Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды) – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие действующее вещество ситаглиптин 100 мг. Также в распоряжении врачей РФ имеется фиксированная комбинация Янумет (действующие вещества: ситаглиптин, метформин, фирма Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды). Препарат в форме таблеток со стандартным высвобождением производится в следующих дозировках: 850 мг метформина + 50 мг ситаглиптина, 1000 мг метформина + 50 мг ситаглиптина и 500 мг метформина + 50 мг ситаглиптина. Препарат принимают 2 раза в сутки во время еды. Препарат в форме таблеток с пролонгированным высвобождением (Янумет Лонг) в дозировке 500 мг + 50 мг, 1000 мг + 50 мг и 1000 мг + 100 мг. Препарат с дозировкой 500 мг + 50 мг или 1000 мг + 50 мг следует принимать по 2 таблетки одновременно 1 раз в сутки; 1000 мг + 100 мг – по 1 таблетке 1 раз в сутки, во время еды, желательно вечером. Для обеспечения пролонгированного высвобождения метформина перед проглатыванием таблетки ее не следует делить, разламывать, раздавливать или разжевывать.

В отношении другого представителя группы ингибиторов ДПП-4, вилдаглиптина, в настоящее время имеются данные лишь одного клинического исследования, в котором приняли участие всего 10 больных СД2 пожилого возраста [98]. Это было проспективное наблюдательное исследование, в котором пациентам, уже получающим противодиабетическую терапию метформином, добавляли вилдаглиптин в дозе 50 мг 2 раза в сутки. Перед добавлением вилдаглиптина и в конце периода наблюдения (в среднем

10,9±3,7 мес) оценивали когнитивные функции пациентов с помощью шкалы MMSE и теста рисования часов. Согласно полученным результатам, вилдаглиптин не оказывал влияния на когнитивные функции больных СД2.

Chen и соавт. [99] изучали влияние еще одного представителя класса ингибиторов ДПП-4 – алоглиптина на когнитивные функции у 100 пациентов с диабетической нефропатией и наличием, по данным магнитно-резонансной томографии, так называемых «немых» инфарктов головного мозга. Через 6 мес лечения алоглиптином авторы отметили статистически значимое увеличение интегрального показателя когнитивных функций по тесту MoCA, что может свидетельствовать о положительном влиянии алоглиптина на интеллект больных СД2.

В крупном рандомизированном двойном слепом исследовании CAROLINA (CARDiOvascular safety of LINagliptin), продолжающемся в настоящее время, предусмотрено специальное субисследование, в котором будут изучены эффекты линаглиптина (5 мг) в сравнении с глимепиридом (1–4 мг) на степень когнитивного снижения (через 160 нед и в конце периода наблюдения) больных СД2 [100]. В этом исследовании участвуют 6042 пациента с СД2, когнитивные функции оценивают с помощью опросника Mental State Examination (MMSE), одним из критериев включения в субисследование по когнитивным функциям является исходное количество баллов по MMSE ≥ 24 .

Также заслуживают упоминания результаты исследования, в котором участвовали 240 пожилых больных СД2 [101]. После 2 лет терапии улучшение когнитивных функций наблюдалось только в группе пациентов, получающих фармакотерапию метформином совместно с ингибиторами ДПП-4, в отличие от группы сравнения (метформин в комбинации с производными сульфонилмочевины), несмотря на то, что обе группы продемонстрировали аналогичное улучшение состояния метаболизма глюкозы. Кроме того, только в группе ингибиторов ДПП-4 наблюдалось уменьшение частоты возникновения бессимптомной гипогликемии. Улучшение когнитивных функций на фоне лечения ингибиторами ДПП-4 авторы объясняют влиянием ГПП-1 на процессы метаболизма в нейронах, в частности, стимулированием роста нервной ткани, а также их нейропротекторными свойствами, которые заключаются в препятствовании оксидативному стрессу и связанной с ним гибели клеток.

В контексте влияния противодиабетических ЛС на когнитивные функции нельзя не упомянуть группу ингибиторов натриево-глюкозного котранспортера 2 типа. Однако в настоящее время существуют данные лишь единичных экспериментальных исследований [102–103], которые позволяют предположить, что представители этой группы пероральных противодиабетических ЛС обладают определенными нейропротективными свойствами, что, возможно, будет способствовать улучшению когнитивных функций. Для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, СД2 является одним из главных факторов риска развития КН и деменции. При СД2 особенно сильно страдают управляющие функции, внимание и скорость когнитивных процессов. Сегодня известно много

патогенетических механизмов влияния СД на развитие КН и деменции, они сложны и многообразны. К наиболее значимым из них относят нарушение нейрогенеза, нарушение целостности ГЭБ, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемию, ИР, дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов.

Рандомизированные контролируемые исследования и метаанализы не выявили дополнительного положительного эффекта интенсивного снижения уровня глюкозы по сравнению со стандартным снижением на когнитивные функции больных СД2, риск развития у них КН и деменции. В то же время некоторые противодиабетические ЛС могут улучшить когнитивные функции пациентов вне зависимости от снижения уровня глюкозы, то есть, по-видимому, посредством других дополнительных механизмов действия. Такие эффекты в настоящее время выявлены у ряда препаратов инкретиннаправленной терапии, включая эксенатид, лираглутид, и отдельных представителей класса ингибиторов ДПП-4, прежде всего ситаглиптина. Поскольку большинство пациентов с СД2 получают различные противодиабетические ЛС,

важно понимать меру их влияния на когнитивные функции, что позволит улучшить качество жизни больных СД2 и их приверженность к проводимой терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Поисково-аналитическая работа и подготовка статьи осуществлены при спонсорской поддержке «МСД Фармасьютикалс».

Конфликт интересов. Кампания ООО «МСД Фармасьютикалс» предоставляет источники первичной информации для анализа по запросу исследовательского коллектива.

Участие авторов. Остроумова О.Д. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Ших Е.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Суркова Е.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Реброва Е.В. – разработка дизайна, набор материала, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Борисов М.С. – набор материала, формирование базы данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №1. – С. 13-41. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1):13-41. doi: 10.14341/DM8664. (In Russ.)]
- Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(2):108-114. doi: 10.1038/nrendo.2010.228
- Primozic S, Tavcar R, Avbelj M, et al. Specific cognitive abilities are associated with diabetes self-management behavior among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(1):48-54. doi: 10.1016/j.diabres.2011.09.004
- Areosa Sastre A, Vernooij RW, Gonzalez-Colaco Harmand M, Martinez G. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003804. doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2
- Lezak MD. *Neuropsychology assessment*. New York: University Press; 1983.
- Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической практике // *Трудный пациент*. – 2005. – Т. 3. – №5. – С. 123-128. [Zakharov VV. Kognitivnye narusheniya v neurologicheskoy praktike. *Trudnyy patsient*. 2005;3(5):123-128. (In Russ.)]
- Nuckols CC. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Philadelphia: American Psychiatric Association; 2013.
- Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Нарушение когнитивных функций: актуальность проблемы, факторы риска, возможности профилактики и лечения // *Архивъ внутренней медицины*. – 2013. – №2. – С. 35-40. [Gimoyan LG, Silvanyan GG. Narushenie kognitivnykh funktsiy: aktual'nost' problemy, faktory riska, vozmozhnosti profilaktiki i lecheniya. *Arhiv vnutrenney meditsiny*. 2013;(2):35-40. (In Russ.)]
- 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 e62. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133-1142. doi: 10.1212/wnl.56.9.1133
- Ballard C, Rowan E, Stephens S, et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke*. 2003;34(10):2440-2444. doi: 10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE
- Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177
- Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., и др. *Деменции: руководство для врачей*. – М.: МЕДпресс-информ; 2011. [Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB, et al. *Dementsii: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: MEDpress-inform; 2011. (In Russ.)]
- Дамулин И.В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // *РМЖ*. – 2009. – Т. 17. – №11. – С. 721-725. [Damulin IV. Sosudistye kognitivnye narusheniya u pozhihlyh. *RMZh*. 2009;17(11):721-725. (In Russ.)]
- Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике // *Неврология*. – 2006. – Т. 11. – №51. – С. 4-12. [Yakhno NN. Cognitive impairment in neurological clinical practice. *Journal of neurology*. 2006;11(S1):4-12. (In Russ.)]
- Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-852. doi: 10.1016/j.jalz.2014.01.001
- Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия // *Неврология*. – 2016. – №1. – С. 22-30. [Zakharov VV. Cognitive Impairment no Dementia: Classification, Major Causes, and Treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. *Journal of neurology*. 2016;(1):22-30. (In Russ.)]
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112-2117. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67889-0
- Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1317-1323. doi: 10.1002/phar.1494
- Moreira PI. Metformin in the diabetic brain: friend or foe? *Ann Transl Med*. 2014;2(6):54. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.10
- Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(3):256-262. doi: 10.1016/s2213-8587(13)70125-6
- McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. *Front Neuroendocrinol*. 1999;20(1):49-70. doi: 10.1006/frne.1998.0173

24. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1011-1019. doi: 10.2147/CLIA.S48926
25. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460-2469. doi: 10.1007/s00125-005-0023-4
26. Wong RH, Scholey A, Howe PR. Assessing premorbid cognitive ability in adults with type 2 diabetes mellitus—a review with implications for future intervention studies. *Curr Diab Rep*. 2014;14(11):547. doi: 10.1007/s11892-014-0547-4
27. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. doi: 10.1016/s1474-4422(05)70284-2
28. Grunblatt E, Bartl J, Riederer P. The link between iron, metabolic syndrome, and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011;118(3):371-379. doi: 10.1007/s00702-010-0426-3
29. Diabetes Control, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions, Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842-1852. doi: 10.1056/NEJMoa066397
30. Irie F, Fitzpatrick AL, Lopez OL, 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;65(1):89-93. doi: 10.1001/archneurol.2007.29
31. Alafuzoff I, Aho L, Helisalmi S, et al. Beta-amyloid deposition in brains of subjects with diabetes. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35(1):60-68. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.00948.x
32. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, et al. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology*. 2006;67(11):1960-1965. doi: 10.1212/01.wnl.0000247053.45483.4e
33. Craft S. The role of metabolic disorders in Alzheimer disease and vascular dementia: two roads converged. *Arch Neurol*. 2009;66(3):300-305. doi: 10.1001/archneurol.2009.27
34. Sadanand S, Balachandar R, Bharath S. Memory and executive functions in persons with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(2):132-142. doi: 10.1002/dmrr.2664
35. Vincent C, Hall PA. Executive Function in Adults With Type 2 Diabetes: A Meta-Analytic Review. *Psychosom Med*. 2015;77(6):631-642. doi: 10.1097/PSY.000000000000103
36. Mansur RB, Lee Y, Zhou AJ, et al. Determinants of cognitive function in individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Ann Clin Psychiatry*. 2018;30(1):38-50.
37. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2015. – №4. – С. 18-25. [Levin OS. Cognitive impairment in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii*. 2015;(4):18-25. (In Russ.)]
38. Abbatecola AM, Paolisso G. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial: response to Cukierman-Yaffe et al. *Diabetes Care*. 2009;32(8):e102; author reply e103. doi: 10.2337/dc09-0658
39. Lee SW, Clemenson GD, Gage FH. New neurons in an aged brain. *Behav Brain Res*. 2012;227(2):497-507. doi: 10.1016/j.bbr.2011.10.009
40. Bachor TP, Suburo AM. Neural Stem Cells in the Diabetic Brain. *Stem Cells Int*. 2012;2012:1-10. doi: 10.1155/2012/820790
41. Yamagishi S-i, Ueda S, Okuda S. Food-Derived Advanced Glycation end Products (AGEs): A Novel Therapeutic Target for Various Disorders. *Curr Pharm Des*. 2007;13(27):2832-2836. doi: 10.2174/138161207781757051
42. Valente T, Gella A, Fernandez-Busquets X, et al. Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1):67-76. doi: 10.1016/j.nbd.2009.09.008
43. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2002;23(5):599-622. doi: 10.1210/er.2001-0039
44. Moreira PI, Santos MS, Sena C, et al. Insulin protects against amyloid beta-peptide toxicity in brain mitochondria of diabetic rats. *Neurobiol Dis*. 2005;18(3):628-637. doi: 10.1016/j.nbd.2004.10.017
45. Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute Hyperglycemia Alters Mood State and Impairs Cognitive Performance in People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(10):2335-2340. doi: 10.2337/diacare.27.10.2335
46. Kerti L, Witte AV, Winkler A, et al. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*. 2013;81(20):1746-1752. doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee
47. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-1572. doi: 10.1001/jama.2009.460
48. Васенина Е.Е., ОС Левин. Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Эффективная фармакотерапия*. – 2016. – №29. – С. 40-47. [Vasenina YY, Levin OS. Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Endocrinology. 2016;(29):40-47. (In Russ.)]
49. Badawi A. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:173-186. doi: 10.2147/dmso.s9089
50. Zhao W-Q, Townsend M. Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5):482-496. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.10.014
51. Fawcett KA, Wheeler E, Morris AP, et al. Detailed investigation of the role of common and low-frequency WFS1 variants in type 2 diabetes risk. *Diabetes*. 2010;59(3):741-746. doi: 10.2337/db09-0920
52. Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1316-1338. doi: 10.1172/JCI59903
53. Freychet P. Insulin receptors and insulin actions in the nervous system. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(6):390-392. doi: 10.1002/1520-7560(200011/12)16:6<390:aid-dmrr161>3.0.co;2-t
54. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: Link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-268. doi: 10.3233/jad-2005-8304
55. Dalkara T, Gursoy-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2011;122(1):1-9. doi: 10.1007/s00401-011-0847-6
56. Hopkins R, Shaver K, Weinstock RS. Management of Adults With Diabetes and Cognitive Problems. *Diabetes Spectr*. 2016;29(4):224-237. doi: 10.2337/ds16-0035
57. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults With Diabetes: What a Clinician Needs to Know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-467. doi: 10.2337/dc16-1229
58. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(1):75-89. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70148-2
59. Luchsinger JA, Palmas W, Teresi JA, et al. Improved diabetes control in the elderly delays global cognitive decline. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(6):445-449. doi: 10.1007/s12603-011-0057-x
60. Tuligenga RH. Intensive glycaemic control and cognitive decline in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2015;4(2):R16-24. doi: 10.1530/EC-15-0004
61. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, et al. Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(7):562-572. doi: 10.1016/s2213-8587(14)70062-2
62. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, et al. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(10):1299-1305. doi: 10.1093/gerona/glu073
63. Reger MA, Watson GS, Frey WH, 2nd, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging*. 2006;27(3):451-458. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.016
64. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 1-121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, editors. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM20171S8
65. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program: Effects of Lifestyle

- Intervention and Metformin. *Diabetes*. 2005;54(8):2404-2414. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404
66. The Diabetes Prevention Program Research Group. Intensive Lifestyle Intervention or Metformin on Inflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2005;54(5):1566-1572. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1566
 67. The Diabetes Prevention Program Research Group. Role of Insulin Secretion and Sensitivity in the Evolution of Type 2 Diabetes in the Diabetes Prevention Program: Effects of Lifestyle Intervention and Metformin. *Diabetes*. 2005;54(8):2404-2414. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404
 68. Wang J, Gallagher D, DeVito LM, et al. Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation. *Cell Stem Cell*. 2012;11(1):23-35. doi: 10.1016/j.stem.2012.03.016
 69. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis*. 2011;24(3):485-493. doi: 10.3233/JAD-2011-101524
 70. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):61-68. doi: 10.3233/JAD-131901
 71. Guo M, Mi J, Jiang QM, et al. Metformin may produce antidepressant effects through improvement of cognitive function among depressed patients with diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(9):650-656. doi: 10.1111/1440-1681.12265
 72. 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 U S A*. 2009;106(10):3907-3912. doi: 10.1073/pnas.0807991106
 73. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(5):916-921. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x
 74. Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, Kappelle LJ. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2012;11(3):261-271. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70005-4
 75. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved Cognition in Patients With Early Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment During Treatment With Rosiglitazone. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(11):950-958. doi: 10.1097/00019442-200511000-00005
 76. Galimberti D, Scarpini E. Pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(1):97-101. doi: 10.1080/13543784.2017.1265504
 77. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in AC-CORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):485-491. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005
 78. Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 1:S4-S5. doi: 10.2337/dc16-S003
 79. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2131-2157. doi: 10.1053/j.gastro.2007.03.054
 80. Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016;7(1):5-16. doi: 10.1111/jdi.12420
 81. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) with the Blood-Brain Barrier. *J Mol Neurosci*. 2002;18(1-2):07-13. doi: 10.1385/jmn:18:1-2:07
 82. Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586-1599. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
 83. Perry T, Haughey NJ, Mattson MP, et al. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):881-888. doi: 10.1124/jpet.102.037481
 84. Li L, Zhao J, Liu K, et al. Geniposide prevents rotenone-induced apoptosis in primary cultured neurons. *Neural Regen Res*. 2015;10(10):1617-1621. doi: 10.4103/1673-5374.167760
 85. Nyberg J, Anderson MF, Meister B, et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide is expressed in Li L, Zhao J, Liu K, et al. Geniposide prevents rotenone-induced apoptosis in primary cultured neurons. *Neural Regen Res*. 2015;10(10):1617-1621. doi: 10.4103/1673-5374.167760hippocampus and induces progenitor cell proliferation. *J Neurosci*. 2005;25(7):1816-1825. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4920-04.2005
 86. Faivre E, Gault VA, Thorens B, Holscher C. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor knockout mice are impaired in learning, synaptic plasticity, and neurogenesis. *J Neurophysiol*. 2011;105(4):1574-1580. doi: 10.1152/jn.00866.2010
 87. Darsalia V, Mansouri S, Ortsater H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation reduces ischaemic brain damage following stroke in Type 2 diabetic rats. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(10):473-483. doi: 10.1042/CS20110374
 88. Aviles-Olmos I, Limousin P, Lees A, Foltynie T. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*. 2013;136(Pt 2):374-384. doi: 10.1093/brain/aww009
 89. Li Y, Perry T, Kindy MS, et al. GLP-1 receptor stimulation preserves primary cortical and dopaminergic neurons in cellular and rodent models of stroke and Parkinsonism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(4):1285-1290. doi: 10.1073/pnas.0806720106
 90. Li Y, Chigurupati S, Holloway HW, et al. Exendin-4 ameliorates motor neuron degeneration in cellular and animal models of amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32008. doi: 10.1371/journal.pone.0032008
 91. Martin B, Golden E, Carlson OD, et al. Exendin-4 improves glycemic control, ameliorates brain and pancreatic pathologies, and extends survival in a mouse model of Huntington's disease. *Diabetes*. 2009;58(2):318-328. doi: 10.2337/db08-0799
 92. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, et al. Risk of Cardiovascular Disease Events in Patients With Type 2 Diabetes Prescribed the Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) Receptor Agonist Exenatide Twice Daily or Other Glucose-Lowering Therapies: A retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care*. 2010;34(1):90-95. doi: 10.2337/dc10-1393
 93. Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, et al. Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: A pilot, open-label study. *J Affect Disord*. 2017;207:114-120. doi: 10.1016/j.jad.2016.09.056
 94. Isik AT, Soysal P, Yay A, Usarel C. The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;123:192-198. doi: 10.1016/j.diabres.2016.12.010
 95. D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, et al. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp Gerontol*. 2010;45(3):202-207. doi: 10.1016/j.exger.2009.12.004
 96. Gault VA, Lennox R, Flatt PR. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):403-413. doi: 10.1111/dom.12432
 97. El-Sahar AE, Safar MM, Zaki HF, et al. Sitagliptin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic rats: implication of the oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Life Sci*. 2015;126:81-86. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.030
 98. Tasci I, Naharci M, Bozoglu E, et al. Cognitive and Functional Influences of Vildagliptin, a DPP-4 Inhibitor, Added to Ongoing Metformin Therapy in Elderly with Type 2 Diabetes. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2013;13(3):256-263. doi: 10.2174/18715303113139990037
 99. Chen D, Huang X, Gan H, et al. Efficacy of alogliptin combined with motor imagery under hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy with silent cerebral infarction. *Biomed Rep*. 2017;7(5):407-415. doi: 10.3892/br.2017.983
 100. Biessels GJ, Janssen J, van den Berg E, et al. Rationale and design of the CAROLINA(R) - cognition substudy: a randomised controlled trial on cognitive outcomes of linagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol*. 2018;18(1):7. doi: 10.1186/s12883-018-1014-7
 101. Rizzo MR, Barbieri M, Boccardi V, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have protective effect on cognitive impairment in aged diabetic patients with mild cognitive impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(9):1122-1131. doi: 10.1093/gerona/glu032
 102. Sa-Nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, et al. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017;333:43-50. doi: 10.1016/j.taap.2017.08.005
 103. Naznin F, Sakoda H, Okada T, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol*. 2017;794:37-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Остроумова Ольга Дмитриевна**, д.м.н., профессор [**Olga D. Ostroumova**, MD, PhD, Professor]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Суркова Елена Викторовна, д.м.н., г.н.с. [Elena V. Surkova, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3973-7638>; eLibrary SPIN: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор [Evgenia V. Chikh, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6589-7654>; eLibrary SPIN: 2397-8414; e-mail: chih@mail.ru

Реброва Екатерина Владиславовна, к.м.н., доцент [Ekaterina V. Rebrova, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4374-9754>; eLibrary SPIN: 9445-5564; e-mail: katrina1987@rambler.ru

Борисов Мирон Сергеевич, студент [Miron S. Borisov, student]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4589-3693>; eLibrary SPIN: 9306-1090; e-mail: miron1998@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 307-318. doi: 10.14341/DM9660

TO CITE THIS ARTICLE:

Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, Rebrova EV, Borisov MS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):307-318. doi: 10.14341/DM9660