

Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения

Л.А. Чугунова, И.В. Семенова, Ю.Ю. Орлов, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

В настоящее время, в связи с всевозрастающими требованиями к эффективной интеллектуальной деятельности во всех сферах функционирования общества, все большую актуальность приобретает изучение когнитивных нарушений. Прогрессирующее старение населения и, как следствие, увеличение связанных с возрастом патологических состояний поставили вопросы снижения памяти и других когнитивных функций в ряд ведущих социальных и медицинских проблем. Есть основания полагать, что в дальнейшем тенденция к «постарению населения» экономически развитых стран мира будет сохраняться и даже усугубляться и что к 2030 г. более трети населения экономически развитых стран составят лица пожилого возраста [1].

Поскольку возраст является сильным и независимым фактором риска когнитивных расстройств и деменции [2], число пациентов с этими расстройствами нарастает одновременно с увеличением числа лиц пожилого возраста. По статистике, от 5 до 25% лиц пожилого и престарелого возраста имеют тяжелые когнитивные нарушения (деменцию) [1]. Важно и то, что в общей популяции когнитивное снижение у пожилых лиц ассоциировано с риском инсульта [3]. Смертность среди группы больных с когнитивными нарушениями сосудистого генеза в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей возрастной группы без таких нарушений [4].

Под когнитивными функциями принято понимать наиболее сложные функции головного мозга. Они включают память (способность головного мозга усваивать, сохранять и воспроизводить необходимую для текущей деятельности информацию), гнозис (функция восприятия информации, обработки и синтеза элементарных сенсорных ощущений в целостные образы), речь (способность обмениваться информацией с помощью высказываний), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать разнообразные двигательные навыки) и интеллект (способность сопоставлять информацию, находить общее и различия, выносить суждения и умозаключения) [5]. Очевидно, что когнитивные способности взрослых здоровых лиц значительно отличаются.

Возрастное ухудшение когнитивных способностей начинается приблизительно с 30–35-летнего возраста, однако наиболее значительные изменения происходят в возрастном промежутке между 45–60 годами. В дальнейшем прогрессирование возрастных когнитивных нарушений происходит крайне медленно [6].

С возрастом уменьшается объем оперативной (кратковременной) памяти. Это приводит к тому, что пожилым лицам несколько труднее приобретать новые знания и навыки, чем лицам молодого и среднего возраста. Им также труднее одновременно работать с несколькими источниками информации. Последнее может быть также связано с уменьшением способности быстро переключать внимание, т. е. с определенной интеллектуальной «ригидностью» пожилых лиц.

В то же время возрастные изменения когнитивных функций не затрагивают память на текущие и отдаленные события жизни, приобретенные в прошлом навыки, словарный запас, способность к обобщениям и вынесению умозаключений, а также общие знания. Не характерны первичные нарушения гнозиса или праксиса.

Легкое нарушение памяти не является патологией для пожилого и старческого возраста. Многочисленные экспериментальные данные показывают, что здоровые лица пожилого возраста хуже усваивают новую информацию и испытывают трудности при извлечении информации из памяти по сравнению с молодыми людьми [7].

Нормальные изменения памяти не приводят к затруднениям в повседневной жизни. Не характерно снижение памяти на

текущие или отдаленные события; недостаточность памяти проявляется при обучении и освоении нового. Связанные с возрастом трудности возникают обычно при оперировании большими объемами информации или при одновременной работе с несколькими видами информации. Визуально представленная информация запоминается лучше [8].

О нарушениях когнитивных функций можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем, т. е. когнитивные снижения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких из когнитивных функций: памяти, праксиса, гнозиса, речи или исполнительных функций [1].

Выраженность когнитивных нарушений весьма вариабельна – от минимальной дисфункции до стадии деменции.

Определение и распространенность синдрома умеренных когнитивных нарушений

Особый интерес в настоящее время вызывают ранние формы церебральной дисфункции, получившие наименование умеренных когнитивных нарушений – УКН (mild cognitive impairment), не достигающие степени деменции [9]. Данный термин (mild cognitive impairment – MCI) был впервые предложен в 1997 г. американским неврологом В. Petersen для обозначения преддементных стадий болезни Альцгеймера [10]. Указанный синдром характеризуется преобладанием субъективных нарушений (снижение памяти, умственной работоспособности), которые на протяжении достаточно длительного времени могут быть компенсированными. Кроме того, именно легкие и умеренные когнитивные нарушения перспективны с точки зрения эффективности терапевтических вмешательств и прогноза.

Хотя умеренные когнитивные нарушения не являются столь тяжким социально-экономическим и эмоциональным бременем, как деменция, тем не менее наличие даже легких когнитивных расстройств существенным образом снижает качество жизни пациента, возможность эффективно выполнять рекомендации по лечению любых сопутствующих заболеваний. Умеренное когнитивное снижение сопряжено со значительным риском последующего развития деменции и тяжелой инвалидизации [11].

Среди пожилых лиц распространенность синдрома УКН продолжает активно изучаться. В настоящее время данные о встречаемости этого синдрома базируются в основном на результатах нескольких эпидемиологических исследований: Канадского исследования здоровья при старении (Canadian Study of Health and Aging, 1997), Итальянского проспективного исследования старения (Italian Longitudinal Study of Aging, 2000), а также Кардиоваскулярного эпидемиологического исследования (Cardiovascular Health Study). В этих и других исследованиях были получены сведения о том, что когнитивные нарушения, которые выходят за пределы возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции, отмечаются у 6–22% пожилых и старых людей [1, 12, 13, 14]. Так, эпидемиологическое исследование в Канаде выявило распространенность деменции у 15% пациентов 60–74 лет, 20% – в возрасте 75–84 лет, 27% – в возрасте старше 85 лет. В исследованиях распространенности когнитивных нарушений, проведенных в ряде регионов США и Европы, отмечено, что 1–2% лиц 70–79 лет и 3–4,5% лиц 80–89 лет прогрессируют до деменции каждый год [15, 16].

По данным длительных наблюдений, у 15% пациентов с синдромом УКН в течение одного года развивается деменция, что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц [17], а за 4 года наблюдения 55–70% случаев УКН трансформируется в деменцию [18].

По некоторым данным прогрессирование когнитивного дефекта до деменции через 6 лет наблюдается у 80% [19]. Причем 60% – это деменция альцгеймеровского типа и 33% – сосудистая деменция [20].

Помимо прогрессирования до тяжелого когнитивного дефицита у пациентов с легкими когнитивными нарушениями в 1,7 раза выше риск летального исхода [21].

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) риск развития УКН повышен в 2–3 раза [15, 41].

Приведенные эпидемиологические данные подчеркивают важность клинического распознавания синдрома УКН в пожилом возрасте. Очевидно, что деменция развивается на развернутых стадиях заболеваний головного мозга, когда возможности компенсации существенно ослаблены. Ранняя диагностика церебральных заболеваний на стадии додементных когнитивных нарушений существенно увеличивает шансы на успешность терапевтических мероприятий.

Термин «умеренные когнитивные нарушения» был дополнительно включен в Десятый пересмотр международной классификации болезней, как самостоятельная диагностическая позиция в 2006 г. [22].

Алгоритм диагностики когнитивных нарушений

При подозрении на наличие у больного когнитивных нарушений, которое базируется на жалобах самого больного, словах родственников или общем клиническом впечатлении, следует провести нейропсихологическое исследование.

В большинстве случаев для первичной синдромальной диагностики когнитивных нарушений достаточно применения скрининговых нейропсихологических шкал. Рекомендуются для широкого применения в клинической практике четыре методики.

- Краткая шкала оценки психического статуса.
- Батарея тестов на лобную дисфункцию.
- Тест рисования часов.
- Тест 5 слов (10 слов).

Наиболее хорошо зарекомендовавшей себя скрининговой шкалой, которая используется уже более 30 лет неврологами и психиатрами большинства стран мира, является краткая шкала оценки психического статуса (MMSE). Данная шкала представляет собой набор из 11 проб, оценивающих ориентировку во времени и месте, повторение слов, счет, слухоречевую память, называние предметов по показу, повторение фразы, понимание команды, чтение, письмо и рисунок. По данным разных исследователей, результаты краткой шкалы оценки психического статуса могут быть интерпретированы следующим образом:

- 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций;
- 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения;
- 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности;
- 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности;
- 0–10 баллов – тяжелая деменция.

Недостатком краткой шкалы оценки психического статуса является ее низкая чувствительность в отношении когнитивных нарушений лобного характера. Более чувствительной в отношении данного вида когнитивных расстройств является батарея тестов на лобную дисфункцию (БТЛД), предложенная французским неврологом В. Dubois в 1999 г.

Другой весьма распространенной оценочной клинической шкалой является шкала общих нарушений (англ. GDS). Шкала общих нарушений описывает семь последовательных стадий когнитивных нарушений, начиная от очень легких и заканчивая тяжелой деменцией. По общему мнению, два балла данной шкалы соответствуют легким или умеренным когнитивным нарушениям, три – умеренным когнитивным нарушениям или легкой деменции, а четыре–семь – деменции разной степени выраженности.

Если простые скрининговые нейропсихологические шкалы подтверждают наличие клинически значимых расстройств, можно предположить наличие когнитивных нарушений. При этом диагноз деменции правомерен только в тех случаях, когда когнитивные нарушения вызывают профессиональную и социальную дезадаптацию. В том случае, если для выявления когнитивных нарушений простых скрининговых шкал недостаточно, необходимо применение более чувствительных нейропсихологических методик, и если нарушения не оказывают клинически значимого влияния на повседневную жизнь, когнитивные нарушения следует рассматривать как легкие или умеренные.

Вторым этапом диагностического поиска является установление причины когнитивных нарушений, т. е. нозологического диагноза. Нозологический диагноз базируется на анамнестических данных, характере очаговой неврологической симптоматики, качественных особенностях когнитивных расстройств, результатах инструментальных методов исследования, с обязательным МРТ исследованием головного мозга.

Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения

Сахарный диабет 2 типа рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины когнитивного снижения. Ряд исследований установил, что гипергликемия, длительность СД ассоциированы с когнитивным ухудшением и деменцией [25–29].

Клиническая значимость и высокая частота когнитивных нарушений при СД 2 определили позицию ряда авторов, которые предлагают внести когнитивные нарушения в перечень осложнений сахарного диабета 2 типа [30].

В свою очередь, когнитивное ухудшение негативно влияет на течение сахарного диабета и его осложнений, значительно затрудняя обучение больных приемам и методам самоконтроля, следование рекомендациям врача.

Распространенность когнитивных нарушений при СД 2 составляет 20% у мужчин и 18% у женщин 60 лет и старше по данным исследования, проведенного в США [31]. В будущем ожидается рост когнитивных нарушений как в общей популяции, что связано с постарением населения, так и при сахарном диабете, учитывая рост числа больных с сахарным диабетом, особенно СД 2 [31–33].

Первые попытки описать изменения высших мозговых функций при СД были предприняты в 1922 г. [34] в рамках концепции «центральной нейропатии». Для описания когнитивных нарушений как осложнения сахарного диабета, в 1950 г. был применен термин «диабетическая энцефалопатия» [35].

В 1965 г. описаны патоморфологические изменения головного мозга у больного, умершего после 16 лет течения СД 1: диффузная дегенерация, псевдокальциноз, различной выраженности ангиопатия сосудов мозга, атрофия зубчатого ядра, демиелинизация черепно-мозговых нервов и фиброз мозговых оболочек [36]. Авторы предполагают, что данные изменения головного мозга являются патоморфологической основой «диабетической энцефалопатии», так как эти изменения отличаются от изменений головного мозга при других клинических патологиях. Данный термин применялся в отношении СД 1, и в настоящее время не используется, так как исторически относился к изменениям головного мозга, выявляемым при выраженных нарушениях, и патогенетически фокусировался на СД 1 и не учитывал изменения, вносимые при СД 2 не только гипергликемией, но и другими факторами (возраст, повышение АД, гиперлипидемия, гиперкоагуляция и другие).

Связь СД 2 и когнитивных нарушений опосредована целым рядом процессов, включающих хроническую гипергликемию, микро- и макрососудистые осложнения [24].

Одной из ведущих патогенетических причин когнитивного снижения при сахарном диабете является гипергликемия.

Хроническая гипергликемия является главным инициатором диабетических сосудистых осложнений. Она приводит к повышенной продукции конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы C, стимуляции полиолового пути, повышения свободных радикалов, сосудистого воспаления, экспрессии генов инсулиноподобных ростовых факторов (ИРФ) и цитокинов, активации тромбоцитов и макрофагов, определяя развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений [37].

О роли гипергликемии свидетельствуют исследования, показавшие ассоциацию высокого уровня гликемии и HbA1c и нарушений высших мозговых функций [23, 38, 40–42] как при СД 1, так и при СД 2 [43].

Чаще всего патогенетической основой когнитивного нарушения является сосудистая мозговая недостаточность, хроническая ишемия мозга или нейродегенеративный процесс, а нередко их сочетание [44]. Сахарный диабет 2 типа является важным фактором риска как сосудистой патологии головного мозга, так и, по некоторым данным, болезни Альцгеймера. Хроническая цереброваскулярная патология может быть расценена в качестве одного из характерных проявлений СД 2, развивающихся параллельно с нарушениями углеводного обмена [45, 46].

Сведения, полученные в результате популяционных исследований, свидетельствуют о достоверной связи между наличием СД 2 и риском возникновения сосудистой деменции [47–49], [50–53]. Двукратное увеличение риска развития сосудистой деменции или болезни Альцгеймера отмечено в нескольких исследованиях [15, 30].

Данные о связи сахарного диабета и риска когнитивных нарушений, сосудистой деменции и нейродегенерации получены в целом ряде исследований: среди женщин в возрасте 70–81 года [54], в 4-летнем исследовании когнитивного статуса у пожилых женщин (средний возраст 66,3 лет) с диабетом и НТГ [55] и других [56, 57].

В исследование [26] было включено 9679 женщин в возрасте 65 лет и старше, сахарный диабет имелся у 682 (7%). Женщины с диабетом имели худшие показатели в 3 когнитивных тестах ($p < 0,01$ – в двух тестах и $p = 0,03$ – в MMSE). Пациентки с длительностью диабета от 15 лет и более имели на 57–114% повышенный риск когнитивных нарушений по сравнению с лицами без диабета.

30-летнее наблюдение за 1892 больными сахарным диабетом в Israeli Ischemic Heart Disease study [58] показало, что у пациентов с СД статистически достоверно чаще развивалась деменция к концу исследования, чем у лиц без диабета.

Исследование Zoe Arvanitakis et al. [59] включало 824 пациента старше 55 лет, сахарный диабет был диагностирован у 15,4% больных. Через 5,5 лет наблюдений у 151 человека развилась болезнь Альцгеймера. Лица с диабетом имели 65%-ный повышенный риск развития данной патологии.

Четырехлетнее наблюдение за пациентами 59–71 года без когнитивных нарушений, разделенных на группы по признаку нарушений углеводного обмена согласно критериям ADA (без нарушений, лица с НТГ, лица с СД), выявило, что лица с диабетом имели худшие показатели при тестировании когнитивных функций, включая тест MMSE ($p < 0,09$). Последующая коррекция по уровню АД и влиянию таких факторов, как курение, алкоголь и прием медикаментов, не изменила вышеуказанные результаты. Данное исследование являлось частью проспективного исследования Vascular Aging Study [60].

Примечательно, что относительный риск развития деменции у больных СД 2 в разных популяциях (страны Западной Европы, США, Япония) существенно не различается [47, 61, 62].

Исследования, отрицающие связь СД и когнитивных нарушений немногочисленны [63, 64], однако это может

быть связано с тем, что отрицательные результаты реже публикуются. Следует также отметить, что исследование [63], в котором оценивались тесты MMSE и их ассоциация с длительностью диабета, уровнем HbA1c, наличием периферической полинейропатии, было одномоментным и включало всего 28 больных.

Два других проспективных исследования не нашли взаимосвязи диабета и нарушение когнитивных функций при тестировании [39, 65], но оба исследования включали менее 50 участников. Кроме того, одно исследование использовало только тест MMSE, который более информативен для скрининга деменции и недостаточно чувствителен для выявления легких и умеренных изменений когнитивных функций.

Несмотря на проведенные исследования, ряд вопросов остался без ответов. Ни одно из исследований не оценивало в комплексе гликемический контроль, гипогликемии, и концентрацию инсулина для оценки влияния этих факторов при диабете на когнитивные функции.

Вероятность развития сосудистого поражения головного мозга возрастает при сочетании СД 2 и АГ. Сочетание АГ и СД 2 у лиц в возрасте до 60 лет, без перенесенного ранее мозгового инсульта, приводит к статистически значимому снижению когнитивных функций [66]. При этом АГ или СД 2 сами по себе сопровождаются существенно менее выраженными изменениями мозговых функций.

Следует отметить, что более половины больных с впервые выявленным СД 2 к моменту обращения к эндокринологу уже страдают АГ [67]. АГ сегодня рассматривается как фактор риска деменции любой этиологии [68] и является независимым фактором риска когнитивной дисфункции во всех возрастных группах [69, 70, 71]. Кроме того, артериальная гипертензия тесно сопряжена с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; биологически активные компоненты РААС вовлечены в регуляцию поведенческих реакций и физиологической функции регуляции мозгового кровотока [72]. Повышенные уровни плазменного ангиотензина II негативно влияют на процесс обучения, а ИАПФ и блокаторы AT_1 -рецепторов ангиотензина II улучшают познавательные способности [72, 73].

Проведено три крупных рандомизированных контролируемых исследования по влиянию антигипертензивных препаратов на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний с исходной оценкой когнитивных функций [74, 75, 76]. Два из этих исследований не выявили влияния антигипертензивных препаратов на когнитивные функции, а в третьем отмечено 50%-ное снижение числа случаев деменции при назначении антигипертензивных препаратов.

Обсуждается вклад макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра, расстройств микроциркуляции [77, 78] в формирование когнитивного снижения. Часто поражение головного мозга у больных СД 2, приводящее к когнитивному снижению, формируется в результате поражения артерий мелкого калибра (диаметром 100–400 мкм) в первую очередь вследствие липогигиалиноза и фибриноидного некроза [79].

В одном из исследований с применением нейровизуализации с внутривенным введением контраста отмечено повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера у больных с СД по сравнению с лицами контрольной группы без диабета [80]. Другими фактами, подтверждающими роль микрососудистых изменений при сахарном диабете в развитии когнитивного снижения, являются ассоциации когнитивных нарушений с микрососудистыми осложнениями, такими, как ретинопатия и нефропатия [81].

Данные Atherosclerosis Risk in Communities Study свидетельствуют о том, что ретикулярная микроваскулярная патология (в особенности микроаневризмы) у больных среднего возраста без диабета ассоциирована с теми же нейрокогнитивны-

ми нарушениями, что и у пациентов с диабетом [82]. Ретинальная патология является предиктором атрофии мозга, выявляемой при МРТ-исследовании [83], а также субклинических инфарктов [84], особенно у пациентов с повышенным АД. Вышеуказанные данные: близкая анатомическая связь ретинальной и церебральной сосудистой сети – делают возможным использование цифровой фундусной фотографии глазного дна с исследованием диаметра ретинальных сосудов для оценки церебральной микроциркуляции [85, 86].

В последнее время ряд исследований сфокусировали внимание на гипогликемии как важнейшей причине, приводящей к нейрокогнитивной дисфункции. Это является правомочной гипотезой, так как центральная нервная система действительно имеет очень ограниченный запас глюкозы, а нейроны имеют очень высокий уровень ее утилизации. Уменьшение уровня доступности глюкозы может привести к нейрогликопении и значительному поражению головного мозга. В поддержку этого тезиса говорят исследования, демонстрирующие, что глубокая гипогликемия может привести к нейрональному некрозу [87] и инициировать характерные нейропатологические [88] и нейрокогнитивные нарушения [89].

Однако большинство пациентов с СД 2 не испытывают тяжелых гипогликемий, поэтому значительные нейрокогнитивные нарушения нельзя связать с эпизодами легких гипогликемических состояний. Исследования последних лет показали, что нет линейной зависимости между падением глюкозы и хронической дисфункцией мозга [90, 91]. Некротизирующие повреждения нейрональной ткани развиваются только в том случае, если снижение уровня глюкозы достигает порога энергетической недостаточности – это обычно уровень ниже 1,5 ммоль/л, когда на ЭЭГ отмечается изолиния [92].

Несмотря на большое количество исследований, до сих пор не совсем ясны причины и детерминанты когнитивных нарушений при СД 2. Ассоциации с гипертензией [25], гипергликемией [93], гиперинсулинемией [94], дислипидемией и цереброваскулярными болезнями найдены в некоторых, но не во всех исследованиях [94, 95]. В исследовании [96] среди больных СД худшие показатели когнитивных тестов имели место у пациентов с макрососудистыми осложнениями. Несмотря на то, что эта ассоциация не является специфичной только для СД [96], внесение поправок с учетом макрососудистых факторов привело только к усилению различий между больными с нормальным углеводным обменом и с СД. Несмотря на то, что гипертензия является важным фактором когнитивных нарушений [93], в исследовании [97] не отмечено четкой взаимосвязи гипертензии и когнитивных нарушений у больных СД, так же как в исследованиях [98, 99]. Высокий уровень HbA1c не был связан с когнитивными нарушениями, кроме ухудшений в тестах на память. Отсутствие серьезных и прогрессирующих когнитивных нарушений в ряде исследований, несмотря на наличие клинически значимых сосудистых осложнений, представляет интерес для дальнейшего изучения основных патофизиологических механизмов когнитивных расстройств.

Роль инсулинорезистентности в формировании когнитивных нарушений

Данные о высокой частоте и различной степени выраженности снижения чувствительности к инсулину среди пациентов с болезнью Альцгеймера подтверждают предположение о роли инсулинорезистентности в формировании деменции [100].

Инсулин оказывает ряд эффектов в ткани головного мозга, в частности в височных долях, где и локализованы инсулинчувствительные рецепторы [101, 102].

Эти отделы головного мозга в значительной степени связаны с процессами консолидации памяти. Имеются данные о

том, что инсулин может принимать непосредственное участие в реализации ряда когнитивных функций, а нарушения его метаболизма могут сопровождаться возникновением ряда неврологических синдромов и когнитивных расстройств.

Помимо выполнения в головном мозге медиаторных функций, инсулин принимает участие в регуляции синтеза белка-предшественника амилоида и продукта его метаболизма бета-амилоида – основного компонента амилоидных отложений, а также регулирует фосфорилирование тау-протеина, составляющего основу нейрофибриллярных образований [103].

Таким образом, можно говорить о связи СД 2 не только с сосудистым поражением головного мозга, но и с нейродегенеративным процессом, в частности с болезнью Альцгеймера [103, 104].

Эти предположения подтверждаются в целом ряде исследований, выявивших ассоциацию между СД и нейродегенерацией [105].

Исследование The Honolulu-Asia Aging Study подтвердило связь диабета, сосудистых и нейродегенеративных изменений в головном мозге, подтверждаемых МРТ. 38% пациентов исследуемой когорты имели СД; наличие диабета увеличивало риск лакунарных изменений (добавочный риск 1,6, доверительный интервал 1,0–2,6) и атрофии гиппокампа (добавочный риск 1,7 [ДИ 0,9–2,9]). Данные изменения могут быть анатомическими предпосылками повышенного риска когнитивных нарушений и деменции [106].

Цитируемое ранее исследование [47] показало, что наличие диабета ассоциировано с риском болезни Альцгеймера у мужчин (относительный риск 2,3), но не у женщин (относительный риск 1,4).

В ткани мозга больных СД 2 выявляются отложения амилоида, тау-протеина, признаки активизации оксидативного стресса, обусловленного в первую очередь гипергликемией и опосредованного накоплением гликированных продуктов метаболизма [107]. Коррекция углеводного обмена и инсулинорезистентности способна отсрочить развитие проявлений болезни Альцгеймера или сделать ее течение более мягким [108].

У больных СД 2 существует генетическая предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера: риск возникновения когнитивных нарушений повышается вдвое при сочетании аллели ApoE4 и СД по сравнению с носителями аллели ApoE4 и нормальным углеводным обменом [109]. При морфологическом исследовании мозгового вещества у больных СД 2 с указанным генотипом наблюдаются значительное увеличение числа нейрофибриллярных клубочков и накопление амилоида. Эти данные свидетельствуют о роли СД как фактора риска развития болезни Альцгеймера, а также деменции смешанного типа [110].

Вместе с тем наличие такой связи подтверждается не всеми исследователями. Когортное исследование (5574 участника без когнитивных расстройств на момент начала исследования, наблюдение в течение 5 лет) показало, что СД 2 повышает риск сосудистой деменции, но не болезни Альцгеймера или деменции смешанного типа [111].

Сходные данные об относительно низком риске возникновения болезни Альцгеймера у больных СД были получены в другом когортном исследовании (1262 участника старше 75 лет, срок наблюдения 6 лет) [112].

Многие авторы предполагают, что распространенность смешанной деменции у больных СД 2 превосходит распространенность болезни Альцгеймера или сосудистой деменции [113, 114, 115].

Таким образом, имеется большое количество убедительных данных о связи сахарного диабета, когнитивных нарушений и деменции. Высокая частота сахарного диабета 2 типа в пожилом возрасте в совокупности с возрастным риском когнитивных нарушений приводит к тому, что когнитивные

нарушения становятся серьезной проблемой в диабетологии. Учитывая дальнейшее прогнозируемое постарение населения, можно ожидать, что выявление и лечение когнитивных нарушений при сахарном диабете будет привлекать все большее внимания. Необходимы новые исследования для того,

чтобы лучше понимать механизмы возникновения и прогрессирования когнитивных нарушений. Только на знании этих механизмов могут базироваться методы профилактики и лечения характерных для СД 2 нарушений в важнейшей для современного человека когнитивной сфере.

Литература

- Захаров В.В., Яхно Н.Н.. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М, 2005г.
- Solfrizzi V., Panza F., Colacicco A.M., et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia // 2004. *Neurology*. 63:1882-1891
- Elkins J.S., O'Meara E. S., Longstreth W. T., et al. // Stroke risk factors and loss of high cognitive function. // *Neurology*. 2004; Vol. 63. P.793-799
- Purandare N., Ballard C., Burns A. Preventing dementia. *British Journal of Psychiatry*. 2003; 128:284-286
- Lezak M.D. *Neuropsychology assessment* // N.Y. University Press. 1983. P. 768
- Яхно Н.Н., Преображенская И.С., Мхитарян Э.А. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клинической диагностики и лечения. // *Русский медицинский журнал*. -2003. -1.11. -№.100
- Захаров В.В., Яхно Н.Н. «Нарушения памяти» Гэотар-мед 2005
- Ciokon J.O., Potter J.F. Age-related changes in human memory: normal and abnormal. *Normal and Abnormal Geriatrics*. 1988. V.43. N.10. P. 43-48
- Ritchie K., Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355(9199):225-8.
- Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. // *Arch. Neurol.* 1999. V.56. P.303-308
- Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C. et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714-6
- Schroeder J., Kratz B., Pantel J., et al. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. // *J Neural Transm Suppl.* -1998. V.54. P.51-59
- Lopez O., Jagust W., DeKosky S., et al. Prevalence and Classification of Mild Cognitive Impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. // *Arch Neurol.* -2003. V.60. N.10. P.1385-1389
- Graham J. E., Rockwood K., Beattie E.L., Prevalence and severity of mild cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. // *Lancet.* -1997. V.349. P.1793-1796.
- Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937-42.
- Rocca WA, Cha RH, Waring SC, Kokmen E. Incidence of dementia and Alzheimer's Disease: A reanalysis of data from Rochester, Minnesota, 1975-1984. *Am J Epidemiol* 1998;148:51-62.
- Small G.W. What we need to know about age-related memory loss // *Brit. Med. J.* 2002. Vol. 324. P. 1502-1505
- DiCarlo A., Baldereschi M., Amaducci L. Et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. // *J Am Ger Soc.* -2000. -V.48. -P.775-782
- Tschanz J., Welsh-Bohmer K., Lyketsos C. et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder. The Cache County Study // *Neurology.* -2006. -V.67. -P.229-234
- Solfrizzi V., Panza F., Colacicco A.M., et al. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia // 2004. *Neurology*. 63:1882-1891
- Bennett D.A., Wilson R.S., Schneider J.A. et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons // *Neurology*. 2002. Vol. 59. P. 198-205
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. (МКБ-10). // -Женева, ВОЗ. -1995. -С.317
- Awad N., Gagnon M., Messier C (2004) The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. // *J Clin Exp Neuropsychol*. 26:1044-1080.
- Stewart R., Liolitsa D (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. // *Diabet Med* 16:93-112.
- Elias PK, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care* 1997;20:1388-1395.
- Gregg E.W. et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Arch Intern Med* 2000;160:174-180.
- Ott A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. // *Diabetologia* 1996;39:1392-1397.
- Scherr PA, et al. Correlates of cognitive function in an elderly community population. // *Am J Epidemiol* 1988;128:1084-1101.
- Gregg E.W., Venkat Narayan K.M.. Type 2 Diabetes and Cognitive Function: Are Cognitive Impairment and Dementia Complications of Type 2 Diabetes? // *Clinical Geriatrics*. Volume 08. P. 1070-1389.
- Cukerman T., Gerstein H.C., Williamson J.D.. Cognitive decline and dementia in diabetes – systematic overview of prospective observation studies. *Diabetologia*. 2005. Vol.48. P.2460-2469.
- Harris MI, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. *Diabetes Care* 1998;21:518-524.
- Burke JP, et al. Rapid rise in the incidence of type 2 diabetes from 1987 to 1996. *Arch Intern Med* 1999;159:1450-1456.
- Centers for Disease Control and Prevention. Trends in the prevalence and incidence of self-reported diabetes mellitus — United States, 1980-1994. *MMWR* 1997;46:1014-1018.
- W.R.Miles, H.F.Root. Psychologic tests applies in diabetic patients. (1922). *Arch. Int. Med.* Vol. 30.P.767-770.
- De Jong R.N.. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. // *J. Nerv Ment Dis.*(1950) Vol.111. P.181-206.
- Reske-Nielsen E, K.Lundbaek, Q.J.Rafeisen. Pathological changes in cerebral and peripheral nervous system of young long-term diabetics. // *Diabetologia/* Vol.1. P.233-241.
- Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. // *Curr.Pharm. Des.* 2005.Vol. 11. P.2279-2299.
- Munshi M., L.Grande, M.Hayes, et.al. // *Diabetes Care* 29 (2006):1794-1799.
- Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, Kromhout D. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. // *Stroke* 1996; 27:2230-2235.
- Van den Berg E, Kessels RP, Kappelle LJ, et. al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants. // *Drugs Today (Barc)*. 2006 ;Vol.42(11).P.741-54.
- Gradman TJ, Laws A, Thompson LW, Reaven GM. Verbal learning and/or memory improves with glycemic control in older subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *J Am Geriatr Soc* 1993;41:1305-1312.
- Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, Yakura C, Tuokko H. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. // *J Gerontol A Biol Med Sci* 1993;48:M117-M121.
- D. J. Cox, B.P. Kovatchev, L.A. Gonder-Frederick et.al. Relationships Between Hyperglycemia and Cognitive Performance Among Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes // *Diabetes Care* 28:71-77.
- Golomb J., Kluger A., P.Garrard, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment // London: Science Press Ltd. 2001. P. 56.
- Kameyama M, Fushimi H, Uda F Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. // *Diabetes Res Clin Pract.* 1994 Oct;24 Suppl:S205-8.
- Caplan LR Diabetes and brain ischemia. *Diabetes*. 1996 Jul;45 Suppl 3:S95-7.
- Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145:301-8.
- Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Yet al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001; 154:635-41.
- Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. // *Lancet Neurol*. Vol.5. P.64-74.
- Allen KV, Frier BM, Strachan MW: The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *Eur J Pharmacol* 490:169-175, 2004.
- Yoshitake T, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-1168.
- Curb JD, et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance. *Neurology* 1999;52:971-975.
- UKPDS The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- G.Logroscino, Jae Hee Kang, F.Grodstein.] Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years.
- K.Yaffe, T.Blackwell, A.M.Kanaya et.al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women // *Neurology* (2004);63:658-663.
- F.Grodstein, J.Chen,R.S. Wilson et.al. Type 2 Diabetes and Cognitive Function in Community-Dwelling Elderly Women // *Diabetes Care* 24:1060-1065.

57. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res.* 2004 Jul;26(5):567-72.
58. M. Schnaider Beeri, U. Goldbourt, J. M. Silverman, Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later // *Neurology* 2004;63:1902-1907.
59. Zoe Arvanitakis, Robert S. Wilson, Julia L. Bienias, et al. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function // *Arch Neurol.* 2004;61:661-666.
60. A. Fontbonne, C. Berr, P. Ducimetiere et al. Changes in Cognitive Abilities Over a 4-Year Period Are Unfavorably Affected in Elderly Diabetic Subjects // *Diabetes Care* 24:366-370, 2001.
61. 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; 154:635-41.
62. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-8.
63. Lindeman R.D., Romero L.J., LaRue A. et al. A Biethnic Community Survey of Cognition in Participants With Type 2 Diabetes, Impaired Glucose Tolerance, and Normal Glucose Tolerance // *Diabetes Care* (2001).24:1567-1572.
64. Dey J, Misra A, Desai NG, Mahapatra AK and MV Padma. Cognitive function in younger type II diabetes // *Diabetes Care*, Vol 20, Issue 1 32-35.
65. Robertson-Tchabo EA, Arenberg D, Tobin JD, Plotz JB. A longitudinal study of cognitive performance in noninsulin dependent (type II) diabetic men. *Exp Gerontol* 1986;21:459-467.
66. Pavlik V., Hyman D., Doody R. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function in Adults 30-59 Years of Age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24:42-50.
67. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. // *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
68. DeCarli. The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist* 2003; 9: 123-36.
69. Skoog I et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141-5.
70. Henon H. et al. // *Stroke*. 1997. V.28. P.2429.
71. Starr, John M. Blood pressure and cognitive decline in the elderly. // *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. // May 1999. Vol. 8(3)P.347-351.
72. Wright J.W., Harding J.W. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994. V.18. P.21.
73. Barnes N.M. et al. // *Neuroreport*. 1991. V.2. P.351.
74. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *Br Med J* 1996;312:801-805.
75. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255-3264.
76. Forette F, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-1351.
77. Breteler M.M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153-60.
78. Messier C, Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5): 567-72.
79. Antonios N., Silman S. Diabetes mellitus and stroke. *Nort Florida Med* 2005;56(2):17-22/
80. M Starr, J Wardlaw, K Ferguson et. al. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging // *Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003;74:70-76.
81. De Luis DA, Fernandez N, Arranz M, Aller R, Izaola O. Total homocysteine and cognitive deterioration in people with type 2 diabetes. // *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 Mar; 55(3):185-90.
82. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al (2002) Retinal microvascular abnormalities and cognitive impairment in middle-aged persons: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 33:1487-1492
83. Wong TY, Mosley TH, Klein R, et al, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators (2003) Retinal microvascular changes and MRI signs of cerebral atrophy in healthy, middle-aged people. *Neurology* 61:806-811.
84. Cooper LS, Wong TY, Klein R et al (2003) Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 37:82-86.
85. Ikram MK, De Jong FH, Van Dijk EJ et al (2006) Retinal vessel diameters and cerebral small vessel disease: The Rotterdam Scan Study. *Brain* 129:182-188.
86. Wessels AM, Simsek S, Remijnse PL et al (2006) Voxel-based morphometry demonstrates reduced grey matter density on brain MRI in patients with diabetic retinopathy. DOI 10.1007/s00125-006-0283-7.
87. Auer RN, Wieloch T, Olsson Y, Siesjö BK (1984) The distribution of hypoglycemic brain damage. *Acta Neuropathol [Berl]* 64:177-191.
88. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B (1989) Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol* 8:63-68.
89. Chalmers J, Risk MTA, Kean DM, Grant R, Ashworth B, Campbell W (1991) Severe amnesia after hypoglycemia. *Diabetes Care* 14:922-925.
90. Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al (2003) Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 26:1100-1105.
91. Brands AMA, Biessels G-J, De Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RPC (2005) The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care* 28:726-735.
92. Auer RN (2004) Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 19:169-175.
93. Stewart R, Lilis D (1999) Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 16:93-112.
94. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Frier BM (1997) Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? A critical review of published studies. *Diabetes Care* 20:438-445.
95. Allen KV, Frier BM, Strachan MWJ (2004) The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. // *Eur J Pharmacol* 490:169-175.
96. Vinkers DJ, Stek ML, van der Mast RC et al (2005) Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology* 65:107-112.
97. Van den Berg E., A.J.M.de Craen, Biessels G.J. et al. The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. // *Diabetologia*. 2006. Vol.49. P.2015-2023.
98. Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, Alperovitch A (2001) Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. // *Diabetes Care* 24:366-370.
99. Gregg E.W., Yaffe K, Cauley J.A. et al (2000) Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? // Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *ArchIntern Med* 160:174-180.
100. Craft S., Peskind E., Schwartz M.W. et al. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50(1):164-8.
101. Frolich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423-38.
102. Zhao W, Chen H., Xu H. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999;274:34893-902.
103. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(6):288-393.
104. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab.* 2006 Nov;32(5 Pt 1):403-14
105. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. // *J. Mol. Med.* Vol.82. P. 510-529.
106. Esther S.C. Korf, Lon R. White, Ph Scheltens, et al. Brain Aging in Very Old Men With Type 2 Diabetes The Honolulu-Asia Aging Study // *Diabetes Care* 29:2268-2274, 2006.
107. Munch G., Cunningham A.M., Riederer P., Braak E. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1998;796:307-10.
108. Watson G.S., Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17(1): 27-45.
109. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256-62.
110. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Exp Gerontol* 2003;38(9):941-6.
111. MacKnight C, Rockwood K., Awat 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;14(2):77-83.
112. Xu W. L., Qiu C. X., Wahlin B. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181-6.
113. Barker W.W., Luis C.A., Kashuba A. et al. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank // *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002. V.16. P. 203-212/
114. Fu C., Chute D.J., Farag E.S., Garakian J. et al. Co morbidity in dementia: an autopsy study // *Arch Pathol Lab Med.* 2004. Vol. 128. № 1. P. 32-38.
115. Hulette C.M. Brain banking in the United States // *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003. Vol. 62. N. 7. P. 715-722.