УДК 616.379-008.64-092:616.892.32
DOI: https://doi.org/10.17816/brmma630664

Патогенетические аспекты развития деменции у больных сахарным диабетом 2-го типа

Б.В. Ромашевский, В.В. Салухов, О.В. Максим, А.В. Дуганова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Приведены данные современной отечественной и зарубежной научной литературы, посвященные причинам возникновения и патогенетическим механизмам развития деменции у больных сахарным диабетом. В настоящее время сахарный диабет признан независимым фактором риска развития когнитивных нарушений и различных вариантов деменции (сосудистой, смешанной, деменции при болезни Альцгеймера). Несмотря на то, что деменция является полиэтиологичным синдромом, преобладающей причиной ее развития у пожилых пациентов считают болезнь Альцгеймера и цереброваскулярную патологию. Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь между сахарным диабетом и нейродегенеративными процессами в центральной нервной системе. Когнитивные нарушения, обусловленные неоптимальным нейрогенезом, инсулинорезистентностью тканей головного мозга, дисгликемией, окислительным стрессом, системным хроническим воспалением, накоплением β-амилоидного пептида, структурными и функциональными изменениями сосудов головного мозга, становятся наиболее актуальными у пациентов пожилого возраста, у которых и деменция, и сахарный диабет 2-го типа выявляются значительно чаще. Принято считать, что наиболее важные условия для развития деменции — генетическая предрасположенность, особенности окружающей среды, образ жизни и питания. Однако появляется все больше доказательств того, что такие факторы, как инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, нарушения метаболизма амилина и дисбаланс кишечной микробиоты повышают риск развития деменции. Особое значение придается именно инсулинорезистентности тканей головного мозга, которая сопровождается когнитивными нарушениями и рассматривается как «сахарный диабет 3-го типа». Неоспорима роль неудовлетворительного гликемического контроля, рецидивирующих гипогликемических состояний в развитии когнитивного дефицита у пациентов, страдающих сахарным диабетом. В то же время молекулярные и клеточные механизмы развития деменции при сахарном диабете 2-го типа не до конца изучены.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; цереброваскулярная патология; деменция; инсулинорезистентность; дисгликемия; гипогликемические состояния.

Как цитировать

Ромашевский Б.В., Салухов В.В., Максим О.В., Дуганова А.В. Патогенетические аспекты развития деменции у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 27, № 1. С. 105–114. DOI: https://doi.org/10.17816/brmma630664

Рукопись получена: 22.04.2024 **Рукопись одобрена:** 03.02.2024 **Опубликована online:** 28.03.2025

ЭКО•ВЕКТОР

Лицензия CC BY-NC-ND 4.0
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/brmma630664

Pathogenetic aspects of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus

B.V. Romashevskiy, V.V. Salukhov, O.V. Maksim, A.V. Duganova

Kirov Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russian

ABSTRACT

This review presents data from current Russian and international scientific studies on the causes and pathogenetic mechanisms of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Currently, T2DM is regarded as an independent risk factor for cognitive impairment and various dementia types, including vascular, mixed, and Alzheimer disease-related dementia. Dementia is a polyetiologic syndrome, and Alzheimer's disease and cerebrovascular pathology are considered the predominant causes in the elderly. Several studies reported an association between diabetes mellitus and neurodegenerative processes in the central nervous system. Cognitive impairments caused by suboptimal neurogenesis, brain tissue insulin resistance, dysglycemia, oxidative stress, chronic systemic inflammation, β-amyloid peptide accumulation, and structural and functional changes in the cerebral vasculature are prevalent in the elderly, who are more frequently diagnosed with both dementia and T2DM. Key contributors to dementia include genetic predisposition, environmental factors, lifestyle, and diet. However, growing evidence indicates additional risk factors such as insulin resistance, hypertension, obesity, dyslipidemia, amylin metabolism disorders, and gut microbiota imbalance. Brain tissue insulin resistance, often called "type 3 diabetes mellitus" and closely associated with cognitive impairment, is particularly significant. Moreover, poor glycemic control and recurrent hypoglycemic episodes play a role in cognitive deficits in patients with diabetes mellitus. Nevertheless, the molecular and cellular mechanisms underlying dementia in T2DM remain unclear.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cognitive impairment; Alzheimer's disease; cerebrovascular pathology; dementia; insulin resistance; dysglycemia; hypoglycemic episodes.

To cite this article

Romashevskiy BV, Salukhov VV, Maksim OV, Duganova AV. Pathogenetic aspects of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2025;27(1):105–114. DOI: https://doi.org/10.17816/brmma630664

Received: 22.04.2024 **Accepted:** 03.02.2025 **Published online:** 28.03.2025

ECO•VECTOR

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 license
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Старение населения привело к увеличению числа людей, страдающих когнитивными нарушениями, в частности деменцией, что представляет собой чрезвычайно важную медицинскую и социальную проблему. По данным J.-H. Shin [1], в мире насчитывается почти 50 млн пациентов, страдающих деменцией. Ежегодно регистрируется около 10 млн новых случаев, причем $^{2}/_{3}$ из них составляют пациенты, страдающие болезнью Альцгеймера [2, 3].

Сахарный диабет (СД) признан одним из факторов риска развития когнитивных нарушений (КН) и ассоциируется с повышенным риском развития деменции, его основные причины — болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция [1–3]. Результаты исследований последних лет показали, что СД 2-го типа (СД2), вследствие инсулинорезистентности (ИР) и ряда других механизмов, ускоряет старение мозга и снижение когнитивных функций от умеренных нарушений до деменции (риск ее развития увеличивается почти в 2 раза). Эпидемиологические, нейровизуализирующие и аутопсические исследования свидетельствуют о наличии как цереброваскулярных, так и нейродегенеративных механизмов поражения головного мозга при СД2. Недостаточная компенсация углеводного обмена и длительно существующий СД безусловно связаны со снижением когнитивных функций [3].

Известно, что основными факторами риска развития деменции являются генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, образ жизни, особенности питания. Однако появляется все больше доказательств того, что такие факторы, как цереброваскулярные заболевания, СД, артериальная гипертензия (АГ), ожирение и дислипидемия повышают риск развития когнитивных расстройств. Несмотря на большое количество работ, посвященных патогенетическим механизмам развития КН у больных СД2, причинно-следственная связь этих состояний до конца не изучена.

Цель обзора — проанализировать данные современной отечественной и зарубежной научной литературы о причинах возникновения и патогенетических механизмах деменции у больных СД2.

ПОИСК ПЕРВОИСТОЧНИКОВ

Проведен обзор современных отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных причинам и механизмам развития деменции у больных СД2, с использованием научной электронной библиотекаи eLibrary.Ru и электронно-поисковой системы PubMed по ключевым словам: «сахарный диабет 2-го типа», «когнитивные нарушения», «деменция», «инсулинорезистентность».

Сахарный диабет как независимый фактор риска развития деменции

СД представляет собой независимым фактором риска развития КН и ассоциируется с повышением частоты встречаемости слабоумия, основными причинами которого являются БА и сосудистая деменция [3, 4]. Согласно результатам метаанализов, риск развития деменции при СД составляет более 25 % [4].

По данным различных крупномасштабных проспективных исследований [5–7], риск развития деменции у пациентов, страдающих СД2, возрастает почти в 2 раза, при этом риск развития БА — примерно в 1,5 раза. Ряд авторов [4, 6, 8] отмечают, что СД2 характеризуется развитием деменции смешанного типа — сосудистой и БА. Прогнозируется, что увеличение числа пациентов, страдающих СД2, и старение населения будут способствовать дальнейшему росту этих показателей [9, 10]. Кроме того, появляется все больше данных, что в структуре КН у больных, страдающих СД2, преобладают умеренные КН (45–50 %), представляющие собой доклиническую стадию деменции [11, 12].

В рекомендациях Американской диабетической ассоциации по оказанию помощи больным СД (2023 г.) отмечено, что пожилые пациенты, страдающие СД, подвержены большему риску нарушения когнитивных функций, варьирующих от легкой исполнительной дисфункции до потери памяти и явной деменции [13]. Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о том, что предиабет также увеличивает риск снижения когнитивных функций. Больше подвержены таким нарушениям женщины, страдающие предиабетом, у которых регистрируется не только более раннее начало деменции, но и существенные метаболические нарушения в коре головного мозга [4, 14].

По результатам исследования в рамках биомедицинской информационной базы UK Biobank Великобритании, содержащей подробную генетическую информацию и данные о здоровье более 0,5 млн жителей Великобритании [15, 16], было показано, что СД2 ускоряет старение мозга и снижение когнитивных функций. Одним из механизмов развития структурных и функциональных изменений в головном мозге у больных СД является хронический дефицит энергии, обусловленный снижением утилизации глюкозы нейронами в условиях ИР. При этом ИР нейронов приводит к их значительному повреждению еще задолго до момента развития клинической картины СД2.

Немаловажен тот факт, что нарушения когнитивных функций при СД препятствуют адаптации больного, негативно влияют на приверженность к лечению, режиму приема сахароснижающих препаратов или инсулинотерапии, возможности самоконтроля гликемии и соблюдение диетических рекомендаций и др., что делает невозможным достижение компенсации гликемии, представляет угрозу возникновения и прогрессирования острых и хронических

осложнений СД, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [17–19].

Необходимо подчеркнуть, что СД может стать пусковым фактором развития деменции у людей как старшего, так и среднего возраста, у которых отмечен более высокий риск БА. Доказано, что дебют СД в среднем возрасте чаще приводит к деменции по сравнению с пациентами, у которых СД манифестировал в пожилом возрасте [20–22]. В этой связи ранняя диагностика, лечение и профилактика КН представляются наиболее эффективной мерой для предотвращения возникновения деменции [23].

Патогенетические механизмы деменции при сахарном диабете

Патогенез деменции при СД зависит от множества факторов, включая гипер- и гипогликемию, ИР тканей головного мозга, гиперинсулинемию, накопление конечных продуктов гликирования, конкуренцию инсулин-деградирующего фермента с угнетением деградации β-амилоидного пептида (Aβ), микро- и макроваскулярные церебральные нарушения, нейровоспаление, нарушение нейрогенеза и проницаемости гемоэнцефалического барьера (ГЭБ), повышение уровня глюкокортикоидов и др. (рис. 1).

Многочисленные исследования с использованием методик нейровизуализации подтверждают связь между СД и развитием атрофии мозга, особенно на уровне гиппокампа и миндалины, а также выявляют связь между СД и ишемическими инсультами, кортикальными и подкорковыми микроинфарктами [24].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность

Инсулин является важным гормоном, который в высоких концентрациях содержится в тканях мозга и участвует в реализации многочисленных церебральных функций, включая обучение и память [25].

Ранее считалось, что биологические эффекты инсулина реализуются преимущественно в жировой, мышечной и печеночной тканях. Однако установлено, что инсулин оказывает прямое нейромодулирующие действие на клетки центральной нервной системы (ЦНС) за счет связывания с тирозинкиназными рецепторами, рецепторами инсулиноподобного фактора роста и рецепторами инсулина (insulin receptor — pIR). Кроме того, инсулин регулирует фосфолирирование большинства внутриклеточных белков, участвующих в репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты, процессах клеточного цикла, обеспечивающих метаболические процессы и аутофагию. В различных отделах мозга pIR представлены широко, а наибольшая их плотность отмечается в обонятельной луковице, коре головного мозга, гипоталамусе, миндалине, полосатом теле и гиппокампе, отвечающим за мнестические функции. Связывание инсулина с субстратом рецептора к инсулину приводит к его аутофосфорилированию, что инициирует активацию фосфатидилинозитол-3-киназы — фермента, стимулирующего выработку протеинкиназы B и ингибирование киназы гликоген-синтазы-3. Все это обеспечивает мембраностабилизующий эффект за счет угнетения продукции свободных радикалов [25–27]. Доказано, что стимулированный инсулином транспорт глюкозы в нейроны увеличивает активность холинергических синапсов в ЦНС и создает условия для реализации высших мозговых функций [3, 16, 18].

Еще одним ключевым внутриклеточным сигнальным путем, активируемым инсулином, является митоген-активируемый протеинкиназный модуль, контролирующий транскрипцию, трансляцию и посттрансляционные модификации многих важных белков (включая факторы роста, гены рецепторов и белки, модифицирующие матрикс), регулирующий клеточную пролиферацию и процессы апоптоза [25, 27].

Инсулин также обладает нейропротекторным действием, предотвращая повреждение, вызванное ишемией, β-амилоидной токсичностью и окислительным стрессом [3, 27, 28]. В процессе естественного старения наблюдается уменьшение общей концентрации инсулина в мозге, а также снижение способности инсулина связываться с рецепторами, что обуславливает развитие когнитивной дисфункции.

У пациентов, страдающих СД2, обнаружена отрицательная корреляция между показателями когнитивной функции и концентрацией инсулина, уровнем С-пептида и индексом инсулинорезистентности, что указывает на важную роль ИР тканей головного мозга в развитии деменции [29, 30]. Исследования последних лет показали, что КН при СД может быть связана с резистентностью к инсулину и хроническим воспалением в тканях мозга, ведущим к нейродегенерации, что позволило считать деменцию «сахарным диабетом 3-го типа» (рис. 2).

Данная гипотеза подтверждается тем, что уровень инсулина и количество инсулиновых рецепторов у пациентов, страдающих БА, особенно в участках мозга, связанных с обучением и памятью, значительно выше, чем у здоровых лиц. Как уже отмечалось, инсулин и его сигнальные пути не только регулируют метаболизм глюкозы и энергии, но и модулируют обучение и память. Поскольку структуры, связанные с обучением, такие как гиппокамп, имеют высокую плотность pIR, высказывается гипотеза об их способности самостоятельно вырабатывать инсулин и любые нарушения механизмов инсулиновой сигнализации могут привести к когнитивной дисфункции, наиболее отчетливо проявляющейся в снижении памяти, внимания и нарушении исполнительных функций [30]. Подтверждением этого является тот факт, что на аутопсии пациентов, страдающих БА, выявляют участки снижения экспрессии генов, кодирующих белки инсулиновой сигнальной системы [31].

Следует также отметить, что ИР и гиперинсулинемия являются дополнительными факторами, способствующими развитию дислипидемии, АГ и церебрального атеросклероза, что в целом способствует развитию сосудистой деменции [3, 18, 25].

Рис. 1. Общие механизмы развития деменции у больных, страдающих сахарным диабетом 2-го типа: AGE — конечные продукты гликирования; Tau-белок — тау-белок
Fig. 1. General mechanisms of dementia development in patients with type 2 diabetes mellitus: AGE, advanced glycation end products; Tau-protein, tau-protein

Таким образом, ИР — ключевой фактор в развитии тяжелых КН у больных, страдающих СД2, в связи с чем стратегия лечения должна быть направлена на использование препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину, осуществляющих не только эффективный и безопасный контроль гликемии, но и обладающих нейропротекторным потенциалом. ИР и гиперинсулинемия служат дополнительными факторами, способствующими развитию дислипидемии, АГ и церебрального атеросклероза, что и вызывает развитие церебральных поражений [3, 18, 25].

Дисгликемия

Известно, что хроническая гипергликемия, так же как и гипогликемические состояния, приводит к повреждению нейронов, инициации реакций окислительного стресса, некротическому повреждению структур головного мозга, нейровоспалению, нарушению нейропластичности и активации процессов нейродегенерации. Так, у пациентов, страдающих СД, выявлена взаимосвязь между уровнем гликемии и гликированного гемоглобина (glycated hemoglobin — HbA1c) с нарушениями высших мозговых функций. В частности, S. Sherwani и соавт. [32] указывают, что в исследовании ACCORD-MIND (action to control cardiovascular risk in diabetes–memory in diabetes trial — меры по контролю сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете — исследование «Память при диабете») было показано, что повышенный уровень HbA1c положительно взаимосвязан с когнитивными

Рис. 2. Современные представления о классификации сахарного диабета (адаптировано из [30] A. Selman и соавт., 2022. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0)
Fig. 2. Current perspectives on diabetes mellitus classification (adapted from [30] A. Selman et al., 2022. Distributed under the terms of the CC-BY 4.0 license)

DOI: https://doi.org/10.17816/brmma630664

нарушениями. Однако единичные эпизоды повышения гликемии не коррелировали с ухудшением результатов психодиагностических тестов, что, возможно, является свидетельством негативного влияния на когнитивные функции именно хронической гипергликемии. В то же время другие исследователи сообщают [33], что высокий уровень среднесуточной гликемии связан с повышенным риском деменции. Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между когнитивными функциями и индексом постпрандиальной гликемии [34, 35].

В ряде доклинических исследований [36, 37] продемонстрировано, что гипергликемия повышает уровень Aβ в интерстициальной жидкости, изменяя тем самым активность нейронов. По-видимому, дисгликемия может изменять функционирование чувствительных к аденозинтрифосфату калиевых каналов — это коррелирует с изменениями метаболизма Aβ и функциональным состоянием ЦНС. В результате хронической гипергликемии усиливаются процессы связывания глюкозы с аминогруппами белков с образованием гетерогенных и нестабильных соединений — конечных продуктов гликирования (advanced glycation end-products — AGEs), которые обладают свойством модифицировать нейрофибриллярные клубки и β-амилоидные бляшки, а это, очевидно, способствует прогрессированию нейродегенерации при БА.

Гипергликемия, активирующая процессы свободно-радикального окисления и неферментативного гликозилирования белков, полиоловый путь метаболизма глюкозы, а также образование AGEs приводят к эндотелиальной дисфункции и гемореологическим нарушениям с развитием микроваскулярных поражений головного мозга.

Гипогликемическое состояние — еще один фактор, влияющий на структурные и функциональные нарушения ЦНС у больных, страдающих СД2. Существуют убедительные доказательства, свидетельствующие о важной роли гипогликемии в развитии и прогрессировании КН, поскольку нормальное функционирование головного мозга напрямую зависит от уровня глюкозы — основного источника энергии для обеспечения церебрального метаболизма [38].

Кратковременные КН могут проявляться уже при легких гипогликемиях, вызывая, в частности, симптомы спутанности сознания. В то же время, тяжелая гипогликемия способна вызвать церебральные нарушения, особенно в коре головного мозга и в гиппокампе. Так, в когортном исследовании ARIC (atherosclerosis risk in communities — риск атеросклероза в сообществах) [38] гипогликемия была связана с уменьшением общего объема мозга. В исследовании ET2DS (Edinburgh type 2 diabetes study — Эдинбургское исследование диабета 2-го типа) [8] была выявлена взаимосвязь эпизодов гипогликемии с выраженной когнитивной дисфункцией. Острая гипогликемия, кроме нейрогликопенических реакций, провоцирует гипертонические кризы и гемореологические нарушения на фоне активации симпатоадреналовой системы и гормональной дизрегуляции. При этом гемодинамические и гемореологические нарушения (развивающиеся на фоне эндотелиальной дисфункции), оксидативный стресс, нарушения цитокинового звена иммунной регуляции и активация факторов апоптоза повышают риск формирования локальных очагов тканевой ишемии и манифестных сосудистых осложнений [25, 30].

Нарушение когнитивных функций, в свою очередь, повышает риск возникновения гипогликемии, поскольку такие пациенты не соблюдают диетических рекомендаций или могут превысить дозировку сахароснижающих препаратов. Так, в исследовании ADVANCE (action in diabetes and vascular disease: preterAx and diamicroN–MR controlled evaluation trial — эффективность при сахарном диабете и сосудистых заболеваниях: исследование preterAx и diamicroN-MR с контролируемой оценкой) [13] тяжелая когнитивная дисфункция способствовала значительному (более чем в 2 раза) повышению риска гипогликемий. Немаловажно, что наличие КН препятствует распознаванию гипогликемий, оказанию своевременной и адекватной медицинской помощи, представляет опасность относительно возникновения тяжелых гипогликемических эпизодов и различных осложнений, угрожающих фатальными последствиями [10, 38]. В исследовании GERODIAB (association between glycaemic control and morbi/mortality after 5 years of follow-up in type 2 diabetic patients — связь между контролем гликемии и заболеваемостью/смертностью после 5 лет наблюдения у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа) [10], где изучалась взаимосвязь между показателями гликемии и причинами смерти у больных СД установлено, что уровень смертности был в 2 раза выше у пациентов с количеством баллов по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental state examination — MMSE) < 24 по сравнению с лицами с количеством баллов по шкале MMSE > 24 после 2 лет наблюдения.

Таким образом, гипогликемия играет важную роль в развитии тяжелых КН и обуславливает повышенный риск возникновения деменции, поскольку может привести к гибели нейронов за счет снижения процессов нейропластичности. Гипогликемия также способствует увеличению агрегации тромбоцитов и образованию фибриногена и, следовательно, тромбозам церебральных сосудов, а также может привести к дисфункции областей мозга, ответственных за обучение и память [39–41].

Амилин

В последние годы активно обсуждается гипотеза о роли гиперамилинемии в развитии БА [40, 42]. Амилин (островковый амилоидный полипептид) — нейроэндокринный гормон, секретируемый β-клетками поджелудочной железы вместе с инсулином. Взаимодействуя с ядрами головного мозга, он регулирует чувство насыщения через центральные механизмы, снижает аппетит и скорость опорожнения желудка, а также подавляет секрецию глюкагона, предотвращая постпрандиальную

гипергликемию. Наряду с инсулином и глюкагоном амилин является одним из основных островковых гормонов поджелудочной железы, участвующих в поддержании гомеостаза глюкозы. Гиперамилинемия у пациентов, страдающих ИР, приводит к увеличению отложения амилина в островках поджелудочной железы, уменьшению количества β-клеток за счет усиления процессов апоптоза и/или некроза и, тем самым, способствует развитию абсолютной инсулиновой недостаточности. A. Koenig и соавт. [40] показали, что полиморфизм гена амилина связан с БА. Авторы выявили, что у пожилых пациентов, страдающих БА, или умеренными КН, концентрация амилина в плазме крови ниже, чем у здоровых лиц. Анализ ткани головного мозга пациентов, страдающих СД2 и БА, выявил отложение значительного количества амилина в сером веществе мозга и церебральных сосудах. Было также продемонстрировано, что накопление амилина способно усиливать агрегацию Аβ, обеспечивая потенциальную дополнительную связь между БА и СД2. Эти вещества были обнаружены в головном мозге у пациентов, страдающих БА, и без нарушений углеводного обмена [43]. В настоящее время изучается возможность использования аналога амилина (прамлинтин) в качестве провоцирующего теста для диагностики БА [44, 45].

Микробиота кишечника

Результаты недавних исследований показали роль нарушений кишечной микробиоты у пациентов, страдающих СД2, в развитии нейровоспаления и БА. По мнению ряда авторов [46, 47], ось «микробиом – кишечник – мозг» представляет собой двунаправленную систему, включающую нервные, иммунные, эндокринные и метаболические пути регуляции. Повышенная проницаемость ГЭБ на фоне дисбиоза кишечника может опосредованно влиять на патогенез БА и ряд нейродегенеративных изменений. Кроме того, ряд бактерий кишечника могут вырабатывать большое количество амилоидов и липополисахаридов, способствующих секреции провоспалительных цитокинов и модуляции сигнальных путей, участвующих в патогенезе БА. Более того, дисбиоз кишечника может поддерживать хроническое воспаление, ассоциированное с патогенезом ожирения, СД2 и БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования подтверждают взаимосвязь СД и нейродегенеративных процессов в ЦНС. Инсулинорезистентность, дисгликемия, окислительный стресс, хроническое воспаление, макрососудистые нарушения и эндотелиальная дисфункция, накопление β-амилоидного пептида, когнитивные нарушения — звенья, объединяющие патогенез СД2 и деменцию. В настоящее время признано, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность играют важную роль в нарушении инсулиновой сигнализации и снижении когнитивных функций. Большое значение придается инсулинорезистентности тканей головного мозга, которая сопровождается когнитивными нарушениями и рассматривается как «сахарный диабет 3-го типа». В ряде случаев инсулинорезистентность в тканях головного мозга развивается в ответ на нарушения метаболизма глюкозы в периферических тканях, приводящего к нарушению транспорта глюкозы и повышению уровня β-амилоидного пептида, что указывает на ведущую роль инсулинорезистентности в развитии и СД2, и деменции. Определенная роль в развитии деменции у пациентов, страдающих СД2, отводится макрососудистым хроническим осложнением диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, дисбиозу кишечника.

В то же время молекулярные и клеточные механизмы развития деменции при СД2 не до конца изучены. Очевидно, что будущие исследования дадут дополнительные возможности к пониманию механизмов снижения когнитивных функций у больных, страдающих СД2, и способов коррекции этих нарушений.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Вклад каждого автора. Б.В. Ромашевский — разработка общей концепции, написание статьи, анализ данных; В.В. Салухов — дизайн исследования, анализ данных; О.В. Максим — обзор литературы, написание статьи; А.В. Дуганова — обзор литературы, анализ данных.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

The contribution of each author. B.V. Romashevsky, development of a general concept, writing an article, data analysis; V.V. Salukhov, research design, data analysis; O.V. Maxim, literature review, writing an article; A.V. Duganova, literature review, data analysis.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Shin JH. Dementia epidemiology fact sheet 2022. *Ann Rehabilit Med*. 2022;46(2):53–59. EDN: HICVYG doi: 10.5535/arm.22027

2. Gustavsson A, Norton N, Fast T, et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Dement*. 2023;19(2):658–670. EDN: OFOVKO doi: 10.1002/alz.12694

3. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7

4. Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944

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

6. Salukhov VV, Romashevsky BV. Cognitive complications of patients with diabetes mellitus: modern aspects of pathogenesis and treatment. *Medline.ru*. 2018;19:1178–1203. EDN: UFJKPB

7. Vasenina YY, Levin OS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2016;(29):40–47. EDN: XSIIUH

8. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Edinburgh type 2 diabetes study (et2ds) investigators. severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(2):507–515. doi: 10.2337/dc13-1384

9. Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, Hernández C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes – the diabetologist's perspective. *Acta Diabetol*. 2017;54(5):417–424. EDN: DQYLFG doi: 10.1007/s00592-017-0970-5

10. Bauduceau B, Doucet J, Le Floch JP, et al. SFD/SFGG Intergroup and the GERODIAB Group. Cardiovascular events and geriatric scale scores in elderly (70 years old and above) type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort. *Diabetes Care*. 2014;37(1): 304–311. doi: 10.2337/dc13-1540

11. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2687. EDN: QXMQCT doi: 10.3390/ijms23052687

12. You Y, Liu Z, Chen Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(6):671–685. EDN: ORTJVL doi: 10.1007/s00592-020-01648-9

13. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):S216-S229. doi: 10.2337/dc23-S013

14. Sundermann EE, Thomas KR, Bangen KJ, et al. Prediabetes is associated with brain hypometabolism and cognitive decline in a sex-dependent manner: a longitudinal study of nondemented older adults. *Front Neurol*. 2021;12:551975. EDN: SJWJHL doi: 10.3389/fneur.2021.551975

15. Antal B, McMahon LP, Sultan SF, et al. Type 2 diabetes mellitus accelerates brain aging and cognitive decline: complementary findings from UK biobank and meta-analyses. *Elife.* 2022;11:e73138. EDN: IVVLXV doi: 10.7554/eLife.73138

16. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591–604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7

17. Surkova EV, Tanashyan MM, Bespalov AI, et al. Diabetes mellitus and cognitive impairment. *Therapeutic Archive*. 2019;91(10):112–118. EDN: VGPCVO doi: 10.26442/00403660.2019.10.000362

18. Salukhov VV, Khalimov YuSh, Shustov SB, et al. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes mellitus*. 2018;21(3):193–205. EDN: UYKBCG doi: 10.14341/DM9570

19. Gungabissoon U, Broadbent M, Perera G, et al. The impact of dementia on diabetes control: an evaluation of HbA1c trajectories and care outcomes in linked primary and specialist care data. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;23(9):1555–1563.e4. EDN: GBDJRG doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.045

20. Barbiellini Amidei C, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Association between age at diabetes onset and subsequent risk of dementia. *JAMA.* 2021;325(16):1640–1649. EDN: FUKAIE doi: 10.1001/jama.2021.4001

21. 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

22. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. EDN: RWXCWK doi: 10.3390/ijms23116144

23. Hamzé R, Delangre E, Tolu S, et al. Type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease: shared molecular mechanisms and potential common therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15287. EDN: OOOFFS doi: 10.3390/ijms232315287

24. Ortiz GG, Huerta M, González-Usigli HA, et al. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2022;13(4):319–337. EDN: FGASMI doi: 10.4239/wjd.v13.i4.319

25. Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutical targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364–375. EDN: YPVIMH doi: 10.14341/DM9730

26. Luan S, Cheng W, Wang C, et al. Impact of glucagon-like peptide 1 analogs on cognitive function among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1047883. EDN: CFOMYR doi: 10.3389/fendo.2022.1047883

27. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and insulin resistance in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9987. EDN: ZMOZHM doi: 10.3390/ijms22189987

28. Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL, et al. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):168–181. doi: 10.1038/nrneurol.2017.185

29. Silhan D, Pashkovska O, Bartos A. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. hippocampo-horn percentage and parietal atrophy score for easy visual assessment of brain atrophy on magnetic resonance imaging in early- and late-onset Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* 2021;84(3):1259–1266. EDN: QJQGCV doi: 10.3233/JAD-210372

30. Selman A, Burns S, Reddy AP, et al. The role of obesity and diabetes in dementia. *Int J Mol Sci*. 2022;23:9267. EDN: NMEXSL doi: 10.3390/ ijms23169267

31. Slomski A. Obesity is now the top modifiable dementia risk factor in the US. *JAMA*. 2022;328(1):10. EDN: CHDDVA doi: 10.1001/jama.2022.11058

32. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, et al. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95–104. doi: 10.4137/BMI.S38440

33. Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *New Eng J Med*. 2013;369(19):1863–1864. EDN: RGXGTD doi: 10.1056/NEJMc1311765

34. Guo M, Jia J, Zhang J, et al. Association of β-cell function and cognitive impairment in patients with abnormal glucose metabolism. *BMC Neurology*. 2022;22(1):232. EDN: VUTXSS doi: 10.1186/s12883-022-02755-6

35. Madhu LN, Kodali M, Shetty AK. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*. 2022;17(3):503–507. EDN: MHFCQE doi: 10.4103/1673-5374.320971

36. Li N, Zhou T, Fei E. Actions of metformin in the brain: a new perspective of metformin treatments in related neurological disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8281. EDN: RAZNQW doi: 10.3390/ijms23158281

37. Hu Y, Zhou Y, Yang Y, et al. Metformin protects against diabetes-induced cognitive dysfunction by inhibiting mitochondrial fission protein DRP1. *Front Pharmacol*. 2022;13:832707. EDN: CEIIMZ doi: 10.3389/fphar.2022.832707

38. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia*. 2018;61(9):1956–1965. EDN: NWDPPH doi: 10.1007/s00125-018-4668-1

39. Hettich MM, Matthes F, Ryan DP, et al. The anti-diabetic drug metformin reduces BACE1 protein level by interfering with the MID1 complex. *PLoS One.* 2014;9(7):e102420. doi: 10.1371/journal.pone.0102420

40. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, Xie SX, et al. Effects of the insulin sensitizer metformin in Alzheimer disease: pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2017;31(2):107–113. doi: 10.1097/WAD.0000000000000202

41. Sosina VB, Zakharov VV, Strokov IA, et al. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90–95 EDN: YTWTOB doi: 10.14412/2074-2711-2017-1-90-95

42. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, et al. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;79(Pt B):77–83. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.002

43. Zhou JB, Tang X, Han M, et al. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: a Bayesian network meta-analysis. *Metabolism*. 2020;109:154265. EDN: NMRWJQ doi: 10.1016/j.metabol.2020.154265

44. Ji S, Zhao X, Zhu R, et al. Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221109454. doi: 10.1177/20406223221109454

45. Areosa Sastre A, Vernooij RWM, González-Colaço Harmand M, et al. Effect of the treatment of type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD003804. EDN: YFGJFL doi: 10.1002/14651858.CD003804.pub2

46. Jiang C, Li G, Huang P, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(1):1–15. EDN: CZAGKY doi: 10.3233/JAD-161141

47. Solas M, Milagro FI, Ramírez MJ, et al. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:87–92. doi: 10.1016/j.coph.2017.10.005

ОБ АВТОРАХ

***Оксана Владимировна Максим,** канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0808-3325; eLibrary SPIN: 3914-5051;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

AUTHORS INFO

***Oksana V. Maksim,** MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0808-3325; eLibrary SPIN: 3914-5051;
e-mail: vmeda-nio@mil.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Борис Владимирович Ромашевский, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-6219-5056; eLibrary SPIN: 8923-8025

Владимир Владимирович Салухов, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Алла Валерьевна Дуганова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0002-5726-0845; eLibrary SPIN: 6892-8612

Boris V. Romashevskiy, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-6219-5056; eLibrary SPIN: 8923-8025

Vladimir V. Salukhov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Alla V. Duganova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-5726-0845; eLibrary SPIN: 6892-8612