

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 14, № 1, 2018

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних Ulrichsweb Global Serials Directory, WorldCat, РИНЦ (Science Index), Google Scholar, «Джерело», «КіберЛенінка», НБУ ім. В.І. Вернадського, CrossRef, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), SHERPA/RoMEO, Bielefeld Academic Search Engine (BASE), «Наукова періодика України», Directory of Open Access Journals (DOAJ), ROAD, NLM-catalog, Open AIRE

Імпакт-фактор РИНЦ: 0,227





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 14, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами
та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних
робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата
наук. Наказ МОН України від 15.04.2014 р. № 455.

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Ін-
тернет рішенням ученої ради ДЗ «Дніпропетровська медична
академія МОЗ України» від 28 грудня 2017 р., протокол № 5..

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 19313-9/13 ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 18,14
Зам. 2018-iej-89. Тираж 3000 прим.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
<http://iej.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ООО «Ландпресс»
ул. Алчевских, 2, г. Харьков, 61002

Головний редактор
Володимир Іванович ПАНЬКІВ

Науковий редактор
Тарас Миколайович БОЙЧУК

Редакційна колегія

Авраменко Т.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Мітченко О.І. (Київ)
Боднар П.М. (Київ)	Могілевський С.Ю. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Пасечко Н.В. (Тернопіль)
Бондаренко В.О. (Харків)	Поворознюк В.В. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Перцева Т.О. (Дніпро)
Власенко М.В. (Вінниця)	Полторацький В.В. (Харків)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Резніков О.Г. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Сергієнко О.О. (Львів)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сидорчук Л.П. (Чернівці)
Івашук О.І. (Чернівці)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Скрипник Н.В. (Івано- Франківськ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Соколова Л.К. (Київ)
Козаков О.В. (Харків)	Томашевський Я.І. (Львів)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравченко В.І. (Київ)	Черенько С.М. (Київ)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Ларін О.С. (Київ)	
Луцицький Є.В. (Київ)	

Редакційна рада

Аметов О.С. (Москва, Росія)	Шестакова М.В. (Москва, Росія)
Арістархов В.Г. (Рязань, Росія)	Dr. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Базарбекова Р.Б. (Алмати, Казахстан)	Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Валєєва Ф.В. (Казань, Росія)	Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Вербовой А.Ф. (Самара, Росія)	Ferrannini E. (Піза, Італія)
Данилова Л.І. (Мінськ, Білорусь)	Holick M.F. (Бостон, США)
Дєдов І.І. (Москва, Росія)	Mascarenhas M.R. (Лісабон, Португалія)
Зельцер М.Ю. (Алмати, Казахстан)	Mota M. (Крайова, Румунія)
Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Узбекистан)	Nikberg I. (Мельбурн, Австралія)
Мамедов М.Н. (Москва, Росія)	Radzeviciene L. (Каунас, Литва)
Мельниченко Г.А. (Москва, Росія)	Rurik Imre (Дебрецен, Угорщина)
Мірзазаде В. (Баку, Азербайджан)	Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Романчишен А.П. (Санкт-Петербург, Росія)	Taton J. (Варшава, Польща)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Росія)	Tkáč Ivan (Кошице, Словаччина)
Трошина К.А. (Москва, Росія)	Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Zgliczynski S. (Варшава, Польща)

Відповідальні секретарі: Іван Іванович ПАВЛУНИК,
Іван Володимирович ПАНЬКІВ

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2018
© Заславський О.Ю., 2018



Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

International Journal of Endocrinology

Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology

Volume 14, № 1, 2018

DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.

Managing Editor
Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
selezneva@mif-ua.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is entered into the list of specific scientific publications of Ukraine and can include doctoral and candidate thesis. Order of Ministry of Health of Ukraine dated 15/04/2014 № 455.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (28 December 2017, Protocol № 5).

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

Folio: 60×84/8. Printer's sheet 18,14
Order 2018-iej-89. Circulation 3000.

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskyykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief
Volodymyr PANKIV

Science Editor
Taras BOYCHUK

Editorial Board

Avramenko T.V. (Kyiv)	Mankovsky B.M. (Kyiv)
Bobyriova L.Ye. (Poltava)	Mitchenko O.I. (Kyiv)
Bodnar P.M. (Kyiv)	Mogilevsky S.Y. (Kyiv)
Bolshova O.V. (Kyiv)	Pasiechko N.V. (Ternopil)
Bondarenko V.O. (Kharkiv)	Povorozniuk V.V. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V.S. (Vinnytsia)	Pashkovska N.V. (Chernivtsi)
Veselovska Z.F. (Kyiv)	Pertseva T.O. (Dnipro)
Vlasenko M.V. (Vinnytsia)	Poltorak V.V. (Kharkiv)
Gendeleka H.F. (Odesa)	Reznikov O.H. (Kyiv)
Goncharova O.A. (Kharkiv)	Sergienko O.O. (Lviv)
Zelinska N.B. (Kyiv)	Sydorchuk L.P. (Chernivtsi)
Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)	Sirenko Yu.M. (Kyiv)
Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)	Skrypnyk N.V. (Ivano-Frankivsk)
Kyryliuk M.L. (Kyiv)	Sokolova L.K. (Kyiv)
Kozak O.V. (Kharkiv)	Tomashevskiy Ya.I. (Lviv)
Komisarenko Yu.I. (Kyiv)	Tronko M.D. (Kyiv)
Korpachev V.V. (Kyiv)	Khyzhniak O.O. (Kharkiv)
Kravchenko V.I. (Kyiv)	Cherenko S.M. (Kyiv)
Kravchun N.O. (Kharkiv)	Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)
Larin O.S. (Kyiv)	
Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)	

Editorial Council

Ametov O.A. (Moscow, Russia)	Shestakova M.V. (Moscow, Russia)
Aristarkhov V.G. (Ryazan, Russia)	Dr. Agaçi F. (Tirana, Albania)
Bazarbekova R.B. (Almaty, Kazakhstan)	Alekna V. (Vilnius, Lithuania)
Valeeva F.V. (Kazan, Russia)	Czupryniak L. (Warsaw, Poland)
Verbovoy A.F. (Samara, Russia)	Ferrannini E. (Pisa, Italy)
Danilova L.I. (Minsk, Belarus)	Holick M.F. (Boston, USA)
Dedov I.I. (Moscow, Russia)	Mascarenhas M.R. (Lisbon, Portugal)
Zeltser M.Yu. (Almaty, Kazakhstan)	Mota M. (Craiova, Romania)
Ismailov S.I. (Tashkent, Uzbekistan)	Nikberg I. (Melbourne, Australia)
Mamedov M.N. (Moscow, Russia)	Radzeviciene L. (Kaunas, Lithuania)
Melnichenko G.A. (Moscow, Russia)	Rurik Imre (Debrecen, Hungary)
Mirzazade V. (Baku, Azerbaijan)	Standl E. (Munich, Germany)
Mokhort T.V. (Minsk, Belarus)	Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Romanchishen A.P. (Saint-Petersburg, Russia)	Taton J. (Warsaw, Poland)
Sviridenko N.Yu. (Moscow, Russia)	Tkáč Ivan (Košice, Slovakia)
Troshina K.A. (Moscow, Russia)	Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Zgliczynski S. (Warsaw, Poland)

Executive secretary *Ivan PAVLUNYK, Ivan PANKIV*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2018
© Zaslavsky O.Yu., 2018

Пашковська Н.В.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,
м. Чернівці, Україна

Когнітивні порушення при цукровому діабеті типу 2: роль гіпоглікемізуючої терапії

For cite: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018;14(1):76-85. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127097

Резюме. У статті наведені дані щодо епідеміології, чинників ризику, механізмів розвитку, клінічних особливостей порушень когнітивних функцій у хворих на цукровий діабет типу 2. Проаналізовані дані літератури щодо залежності частоти й тяжкості когнітивних порушень від типу гіпоглікемізуючої терапії. Наведені результати клінічних та експериментальних досліджень особливостей когнітивних функцій на тлі застосування різних антидіабетичних засобів — бігуанідів, тіазолідиндіонів, меглітинідів, агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1, інгібіторів дипептидилпептидази-4, інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та препаратів інсуліну.

Ключові слова: цукровий діабет типу 2; когнітивні порушення; гіпоглікемізуюча терапія

Подовження тривалості життя й постаріння населення нашої планети призвело до зростання числа осіб з когнітивними порушеннями, зокрема з деменцією, що становить надзвичайно важливу медико-соціальну проблему через необхідність постійного фізичного, психологічного догляду за хворими та значних економічних витрат. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі налічується майже 50 мільйонів хворих на деменцію, при цьому щорічно реєструється близько 10 мільйонів нових випадків захворювання. Прогнози на майбутнє досить невтішні: до 2030 року очікується зростання кількості хворих до 82 мільйонів, а до 2050 року — до 152 мільйонів [1].

Останнім часом з'явилися переконливі докази того, що цукровий діабет (ЦД), насамперед типу 2, є незалежним чинником розвитку когнітивних порушень та асоціюється із підвищеним ризиком розвитку слабоумства, основними причинами якого є хвороба Альцгеймера та судинна деменція [2].

Результати епідеміологічних, візуалізаційних та автопсихічних досліджень показали наявність як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних механізмів ураження головного мозку при ЦД. За даними низки масштабних проспективних досліджень, ризик розвитку деменції в пацієнтів із ЦД

типу 2 підвищується майже удвічі, при цьому ризик судинної деменції зростає в 2–2,5 рази, а хвороби Альцгеймера — приблизно в 1,5 рази [3, 4]. Останнім часом наголошується на тому, що ЦД типу 2 притаманний розвиток деменції змішаного типу — судинної та альцгеймерівської.

Крім того, встановлено, що ЦД типу 2 також може впливати на поширеність помірних когнітивних порушень [5], які вважаються доклінічною стадією деменції. При цьому прогнозується, що зростання кількості хворих на ЦД типу 2 та постаріння населення сприятимуть подальшому збільшенню цих показників [6].

У свою чергу, порушення когнітивної сфери при ЦД перешкоджають адаптації хворого, негативно впливають на комплаєнс, погіршують виконання лікувальних рекомендацій, зокрема щодо дієти, прийому пероральних гіпоглікемізуючих препаратів, інсулінотерапії, самоконтролю тощо, що унеможливає задовільну компенсацію захворювання та становить серйозну загрозу щодо виникнення епізодів гіпоглікемії та фатальних наслідків.

Незважаючи на прогрес сучасної медичної науки, на сьогодні практично не існує ефективних методів лікування когнітивних розладів, тому особливого значення набуває розробка запобіжних заходів. З огляду на це необхідне встановлення чинників ри-

зику та механізмів розвитку когнітивних порушень з метою їх модифікації та розробки ефективної терапії.

Механізми, що лежать в основі когнітивної дисфункції при ЦД типу 2, на сьогодні повністю не розкриті, водночас висунуто переконливі гіпотези щодо формування як судинних, так і метаболічних порушень.

До чинників розвитку когнітивної дисфункції при ЦД 2 відносять гіпер- та гіпоглікемію, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність головного мозку, формування кінцевих продуктів глікації, конкуренцію інсуліндеградуючого ферменту з пригніченням деградації β -амілоїдних пептидів, мікро- та макроваскулярні церебральні порушення, запалення, гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) тощо [6, 9, 11–14, 18–21]. Зрештою, цілком імовірно, що причина багатофакторна, однак провідна роль належить хронічній гіперглікемії та інсулінорезистентності [6].

Упродовж тривалого часу вважалося, що інсулінові сигнальні механізми реалізуються переважно на периферії, водночас на сьогодні остаточно з'ясовано, що цей гормон чинить нейромодуючу дію в мозку. Сигналізація інсуліну бере участь у реалізації численних церебральних функцій, включаючи пізнання та пам'ять. Доведено, що інсулін безпосередньо забезпечує метаболізм глюкози в структурах центральної нервової системи (ЦНС) [7].

У головному мозку інсулін та інсуліноподібний фактор росту (IGF) швидко зв'язуються з тирозинкіназними рецепторами, IGF-рецепторами й рецепторами інсуліну за рахунок високого ступеня ідентичності. Інсулінові рецептори локалізуються в певних відділах головного мозку, а саме в нюховій цибуліні, корі головного мозку, гіпоталамусі, мигдалику й смугастому тілі, але найвища їх концентрація — у гіпокампі, що відповідає за мнестичні функції. Зв'язування інсуліну із субстратом рецепторів призводить до його автофосфорилування, що ініціює активацію фосфатидилінозитол-3-кінази, яка стимулює вироблення протеїнкінази В й інгібування кінази глікогенсинтази-3. Усе це забезпечує мембраностабілізуючу дію за рахунок пригнічення продукції вільних радикалів. Доведено, що стимульований інсуліном транспорт глюкози в нейрони збільшує активність холінергічних синапсів у ЦНС, що створюють субстрат для реалізації вищих мозкових функцій. У свою чергу, експериментальний ЦД у тварин сприяє зниженню нейропластичності в нейронах гіпокампа на тлі порушення глутаматної нейротрансмісії внаслідок зменшення щільності NMDA-рецепторів [7–9].

Провідним чинником розвитку когнітивних порушень при ЦД є хронічна *гіперглікемія*, зі ступенем прояву якої асоціюється когнітивний дефіцит. Результатами багатьох досліджень у хворих на ЦД обох типів продемонстрований тісний зв'язок рівня глікемії та глікованого гемоглобіну (HbA1c) з порушеннями вищих мозкових функцій. Також встановлено, що більш високий рівень середньодобової глікемії пов'язаний із підвищеним ризиком деменції [9]. Негативну кореляцію з когнітивними функціями виявляє й показник постпрандіальної глікемії. Тому, на

думку науковців, кращий контроль рівня глюкози в крові є необхідним для профілактики розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ЦД типу 2 [10].

У хворих на ЦД типу 2 також встановлена негативна кореляція між показниками когнітивних функцій та рівнями інсуліну, С-пептиду та індексом НОМА, що вказує на роль інсулінорезистентності й гіперінсулінемії в розвитку церебральних порушень при цьому захворюванні [11].

Отже, гіперглікемія, активуючи процеси вільнорадикального окиснення та неферментативного глікозилювання білків, поліоловий шлях метаболізму глюкози, утворення кінцевих продуктів глікації, веде до ендотеліальної дисфункції, гемореологічних порушень із розвитком мікрovasкулярних уражень головного мозку, а наявність інсулінорезистентності та гіперінсулінемії додатково сприяють розвитку дисліпідемії, артеріальної гіпертензії та церебрального атеросклерозу, що загалом спричиняє розвиток церебральних уражень.

На сьогодні існують переконливі докази того, що надзвичайно важливим чинником розвитку та прогресування когнітивних дисфункцій є *гіпоглікемія*, оскільки нормальне функціонування головного мозку безпосередньо залежить від рівня глюкози як основного джерела енергії для забезпечення *церебрального метаболізму*. Гостра гіпоглікемія, окрім нейроглікопенічних реакцій, провокує серцево-судинні кризи й гемореологічні порушення на тлі активації симпатoadреналової системи й гормональної дизрегуляції. При цьому гемодинамічні й гемореологічні порушення, що розвиваються на тлі ендотеліальної дисфункції, оксидативний стрес, порушення з боку цитокінової ланки імунної регуляції, активація чинників апоптозу тощо підвищують ризик формування локальних вогнищ тканинної ішемії й маніфестних судинних подій [12].

Водночас результати досліджень щодо встановлення зв'язку ризику розвитку когнітивних порушень з частотою й тяжкістю гіпоглікемічних епізодів є суперечливими. За одними даними, у пацієнтів з поодинокими або множинними епізодами гіпоглікемії відзначалося пропорційне збільшення ризику розвитку деменції [13]. Інше перспективне дослідження (The Edinburgh Type 2 Diabetes Study) показало, що як анамнез гіпоглікемії, так й інцидент гіпоглікемії пов'язані із вираженою когнітивною дисфункцією [14].

У свою чергу, порушення когнітивних функцій підвищує ризик виникнення гіпоглікемії у зв'язку із поганою комплаєнтністю пацієнтів, що супроводжується дієтичними порушеннями, передозуванням гіпоглікемізуючих засобів тощо. Так, у дослідженні ADVANCE тяжка когнітивна дисфункція, що встановлювалася за результатами проведення тесту MMSE, сприяла значному (більше ніж удвічі) підвищенню ризику гіпоглікемії [15].

При цьому зазначається, що наявність когнітивних порушень перешкоджає своєчасному розпізнаванню хворим гіпоглікемії, наданню своєчасної й адекватної медичної допомоги, становить небезпеку щодо виникнення тяжких гіпоглікемічних епізодів

і різноманітних ускладнень (падіння, розвитку гострих серцево-судинних подій тощо), що загрожують фатальними наслідками. Так, у когорті GERODIAB рівень смертності був у два рази вище в пацієнтів з < 24 балами за MMSE порівняно з особами з > 24 балами за MMSE після 2 років спостереження [16].

Дослідження останніх років показують, що когнітивна дисфункція при ЦД типу 2 на тлі хвороби Альцгеймера може бути пов'язана з інсулінорезистентністю головного мозку, яка призводить до нейродегенерації, що дозволило науковцям умовно вважати деменцію своєрідним «діабетом мозку» або «діабетом типу 3» [17].

Дана гіпотеза підтверджується тим, що рівень інсуліну та кількість інсулінових рецепторів у пацієнтів з хворобою Альцгеймера, особливо в ділянках мозку, що пов'язані з навчанням і пам'яттю, є значно більшими, ніж у здорових осіб. Як вже зазначалося, інсулін та його сигнальні шляхи не тільки регулюють метаболізм глюкози та енергії, але й модулюють навчання та пам'ять. Оскільки структури, пов'язані з пізнанням, такі як гіпокамп та енторинальна кора, мають високу щільність рецепторів інсуліну й можуть місцево виробляти інсулін, перешкода на будь-якому шляху сигналізації інсуліну може призвести до когнітивної дисфункції, більша частина якої пов'язана з пам'яттю, увагою та виконавчими функціями [18].

Експериментальні дослідження показали, що зумовлена інсулінорезистентністю надмірна активація білків сигнального шляху інсуліну в головному мозку викликає утворення амілоїдних бляшок, які негативно впливають як на короткочасну, так і на довгострокову пам'ять, а також на пізнавальну функцію. При цьому відбувається порушення передачі сигналів каскаду реакцій, включаючи інгібування фосфатидилінозитид-3-кінази, протеїнкінази В і активації 3-кінази глікогенсинтази, яка індукує гіперфосфорилування тау-білка, накопичення олігомерів і окиснювальний стрес, що призводить до мітохондріальної дисфункції, апоптозу, секреції прозапальних цитокінів та нейродегенерації. Підтвердженням цього є той факт, що на ризик в померлих від хвороби Альцгеймера спостерігається зниження експресії генів, які кодують білки сигналізації циклу інсуліну і більш низький рівень декількох білків цього шляху. Крім того, у бляшках, що виникають при хворобі Альцгеймера, та нейрофібрилярних клубках, міститься глікований білок, утворення якого може бути спровоковане неможливістю реалізації дії інсуліну [18–20].

Унаслідок зумовлених ЦД судинних та обмінних порушень відбувається поступове зменшення сірої речовини головного мозку, зміни її мікроструктури й атрофія білої речовини.

Як показали результати численних досліджень, у хворих на ЦД типу 2 ступінь когнітивних порушень асоціюється не тільки з показниками вуглеводного обміну, а й з наявністю артеріальної гіпертензії, дисліпідемією та гострими порушеннями мозкового кровообігу в анамнезі. При цьому ризик розвитку когнітивних розладів зберігається навіть за умов ко-

рекції ряду його чинників, таких як артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, що може бути свідченням визначальної ролі порушень вуглеводного обміну (хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності, гіперінсулінемії, гіпоглікемії) у формуванні діабетичних церебральних порушень [21].

Оскільки хронічна гіперглікемія відіграє провідну роль у розвитку церебральних діабетичних порушень, запорукою запобігання розвитку та прогресуванню когнітивних розладів при ЦД є задовільний глікемічний контроль. Водночас питання переваг максимальної компенсації ЦД типу 2 є суперечливим. Так, у низці досліджень задовільний глікемічний контроль асоціювався з менш вираженими когнітивними порушеннями [22, 23]. На відміну від цього у дослідженні ACCORD MIND, яке проводилося у 52 клінічних центрах Північної Америки із залученням близько 3000 хворих на ЦД типу 2, продемонстровано, що активний контроль глікемії не пов'язаний з покращанням когнітивних результатів у хворих на ЦД типу 2 [24]. Крім того, такий підхід може бути небезпечний в аспекті ризику гіпоглікемічних реакцій, що негативно позначаються на когнітивних функціях [13–17].

Зважаючи на все вищевикладене, стратегія лікування й профілактики когнітивних порушень при ЦД повинна бути індивідуалізована таким чином, щоб звести до мінімуму виникнення як гіперглікемії, так і гіпоглікемії, а також має бути ефективною щодо запобігання судинним ускладненням.

Останнім часом широко вивчається питання впливу виду гіпоглікемізуючої терапії на когнітивні функції пацієнтів з різними варіантами когнітивних порушень і деменції (судинного або нейродегенеративного генезу).

На сьогодні використовують понад 10 груп цукрознижувальних препаратів, серед яких як традиційні, що застосовуються впродовж багатьох десятиліть (інсуліни, бігуаніди, похідні сульфонілсечовини, тiazолідиндіони), так і нові (агоністи глюкагоноподобного пептиду 1 (ГПП-1), інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТ-2)), механізми дії яких і віддалені наслідки застосування до кінця не вивчені.

Сенситайзери інсуліну

Метформін (Глюкофаж)

Оскільки результати багатьох досліджень надали переконливі докази ролі інсулінорезистентності в розвитку когнітивних порушень при ЦД типу 2, найбільш перспективними цукрознижувальними засобами для запобігання їх розвитку визнані препарати з групи сенситайзерів інсуліну.

На сьогодні, згідно з рекомендаціями авторитетних лікарських організацій, зокрема Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD), засобом першого вибору для терапії ЦД 2-го типу визнаний метформін (Глюкофаж). Введений у клінічну практику близько 60 років тому, метформін (Глюкофаж) на сьогодні є

найбільш дослідженим протидіабетичним препаратом і призначається найбільш часто.

У більшості клінічних рекомендацій підкреслюється важливість стартової терапії цим препаратом. Застосування цього препарату дозволяє знизити концентрацію глюкози в крові на 20 %, а вміст HbA1c — у середньому на 1,5 % від початкового в пацієнтів з надмірною масою тіла, включених з метою інтенсивного контролю глікемії в дослідження UKPDS (UK Prospective Diabetes Study). Завдяки терапії метформіном (Глюкофаж) було досягнуто значне зниження ризику розвитку макросудинних діабетичних ускладнень, включаючи смерть з причини діабету, смерть від будь-якої причини, будь-яких пов'язаних з діабетом кінцевих точок. Це єдиний препарат, що знижує ризик смертності від інфаркту міокарда на 39 %, а інсульту — на 41 % [25]. Завдяки цьому метформін (Глюкофаж) включено до переліку життєво важливих лікарських препаратів, затверджених Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Оригінальний метформін (Глюкофаж) є першим пероральним цукрознижувальним препаратом серед усіх схвалених в Європі засобів, що призначається також для запобігання ускладненням діабету.

Основним у механізмі дії метформіну (Глюкофаж) є зменшення продукції глюкози печінкою, що корелює зі зниженням рівня глікемії. Під впливом метформіну (Глюкофаж) спостерігається підвищення числа й афінності рецепторів інсуліну, відбувається стимуляція тирозинкіназної активності інсулінового рецептора, а також експресії й активності транспортерів глюкози, їх транслокація з внутрішньоклітинного пулу на клітинну мембрану. Перераховані вище процеси призводять до збільшення поглинання глюкози органами-мішенями інсуліну — печінкою, м'язовою та жировою тканинами, активації синтезу печінкового глікогену. Препарат впливає на всмоктування вуглеводів у шлунково-кишковому тракті, сповільнюючи його швидкість, що дозволяє знизити постпрандіальну глікемію. Також вважають, що один із механізмів анорексигенної дії метформіну (Глюкофаж) пов'язаний з впливом препарату на метаболізм ГПП-1, що регулює харчову поведінку [26].

Встановлений активуючий вплив метформіну (Глюкофаж) на клітинний фермент АМФ-кіназу, яка відіграє ключову роль у перенесенні глюкози через мембрану за допомогою GLUT4 і окиснення вільних жирних кислот, що відповідає ефекту обмеження калорійності харчування та уповільнює біологічне старіння. Препарат також має гіполіпідемічний ефект, зменшує рівень вільних жирних кислот і їх окиснення в тканинах, рівень загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, а також знижує проникнення ліпідів у клітинні й позаклітинні компоненти атероматозних бляшок. Підтверджено позитивний вплив метформіну (Глюкофаж) на функцію ендотелію та діастолічну дисфункцію. Також метформін (Глюкофаж) знижує глікацію, реактивний окиснювальний стрес і агрегацію тромбоцитів, уповільнює диференціацію моно-

цитів у макрофаги в судинній стінці, що дозволяє покращити релаксацію судин і спричиняє гіпотензивну дію. Численними дослідженнями також доведена протионкогенна, кардіопротективна, нейропротективна дія препарату та ефективність його застосування при синдромі полікістозних яєчників [26, 27].

Оскільки метформін (Глюкофаж) може впливати на обмін речовин та клітинні процеси, пов'язані з розвитком вікових захворювань, його вважають найбільш перспективним геропротектором. З огляду на це на сьогодні розпочаті клінічні випробування (Metformin in Longevity Study (MILES) і Targeting Aging with Metformin (TAME)), метою яких є вивчення впливу метформіну (Глюкофаж) на старіння.

Отже, метформін (Глюкофаж) має унікальні плейотропні ефекти, що впливають на основні патогенетичні ланки розвитку церебральних діабетичних уражень: хронічну гіперглікемію, інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, інкретиновий дефіцит, гіперліпідемію, запалення судинної стінки й ендотеліальну дисфункцію, оксидативний стрес, порушення реологічних властивостей крові, запобігає розвитку ГПМК і відзначається високим спектром безпеки щодо виникнення гіпоглікемічних реакцій. Тому останнім часом зусилля науковців спрямовані на встановлення ролі метформіну (Глюкофаж) в лікуванні захворювань, що супроводжуються зниженням когнітивних функцій.

Результати досліджень останніх років довели, що, окрім перерахованих механізмів, метформін (Глюкофаж) має цілий спектр нейроспецифічних властивостей, які загалом запобігають прогресуванню діабетичних церебральних порушень та забезпечують ноотропний ефект.

Слід зазначити, що метформін (Глюкофаж) проникає через гематоенцефалічний бар'єр і може безпосередньо діяти на ЦНС.

Насамперед відзначається *нейропротективна активність метформіну (Глюкофаж)*, яка забезпечується за рахунок активації АМРК-залежних шляхів у нервових стовбурових клітинах людини, що спричиняє посилення *ангіогенезу, нейрогенезу та індукції автофагії* [28]. Доведено, що на тлі застосування препарату відмічається збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, а інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі зростає вдвічі [29].

Як показали результати експериментальних досліджень, метформін (Глюкофаж) зменшує апоптоз нейронів [30]. Також існують дані, що застосування метформіну (Глюкофаж) запобігає дисфункції мітохондрій головного мозку [31].

Дослідження останніх років показали, що цей препарат ефективно пригнічує утворення β -амілоїду й запобігає розвитку й прогресуванню хвороби Альцгеймера. Показано, що на тлі застосування метформіну (Глюкофаж) виявлено значне погіршення експресії й активності β -секретази (Beta-site APP-cleaving enzyme 1, BACE1) — аспартатної протеази, найбільш відомої своєю участю в утворенні β -амілоїду, що веде до зменшення утворення продуктів розщеплення BACE1 та продуктування β -амілоїду [32].

На особливу увагу заслуговує той факт, що метформін (Глюкофаж) знижує активність ацетилхолінестерази, що відповідає за деградацію ацетилхоліну — нейромедіатора, який бере безпосередню участь у процесі навчання та пам'яті [33].

Також показано, що препарат здатний покращувати відновлення нервових клітин мозку після інсульту за рахунок гальмування утворення пероксинітриду [34].

Встановлені експериментальними дослідженнями церебропротективні та ноотропні ефекти метформіну (Глюкофаж) підтверджуються результатами клінічних досліджень.

Численними роботами показано, що застосування метформіну (Глюкофаж) асоціюється із зниженням частоти деменції й покращенням пізнавальних функцій у літніх людей, хворих на ЦД [35].

Зокрема, у популяційному дослідженні, проведеному в Сінгапурі, було встановлено, що лікування метформіном (Глюкофаж) пацієнтів з ЦД типу 2 терміном понад 6 років пов'язане із суттєвим (більше ніж утричі) зниженням ризику когнітивних порушень [36].

Найчастіше зазначають ефективність препарату при нейродегенеративних захворюваннях. У масштабному дослідженні, проведеному у США, при застосуванні метформіну (Глюкофаж) в осіб похилого віку, які страждають від ЦД (до аналізу включено дані понад 6 тисяч пацієнтів), ризик розвитку нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Альцгеймера, Хантінгтона, Паркінсона та слабоумства, через 1 рік від початку прийому не зазнавав статистично значущих відмінностей, через 2 роки знизився на 29 %, у період від 2 до 4 років — на 41 % та при застосуванні понад 4 роки — на 84 % порівняно з особами, які не отримували препарат [37]. Аналогічні результати отримані в інших дослідженнях [35, 38].

Окрім протективної дії відзначається прямий вплив препарату на когнітивні функції. Зокрема, призначення вперше метформіну (Глюкофаж) пацієнтам із помірними когнітивними порушеннями на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння призвело до значного покращання когнітивних функцій після 12 місяців лікування [39].

Заслуговує на увагу той факт, що встановлена ефективність застосування метформіну (Глюкофаж) при хворобі Альцгеймера в осіб без ЦД, яке виявилось безпечним, асоціювалося з покращанням виконавчих функцій, показників навчання, пам'яті та уваги [40].

Більшістю дослідників відмічається перевага метформіну (Глюкофаж) щодо збереження когнітивних функцій порівняно з іншими гіпоглікемізуючими препаратами, яка, на думку більшості науковців, пов'язана з меншою частотою гіпоглікемічних реакцій. До того ж, як вже зазначалося, гіперінсулінемія, зумовлена резистентністю до інсуліну, з одного боку, спричиняє судинне запалення, утворення атеросклеротичних бляшок, з іншого — провокує продукцію β -амілоїду, тим самим спричиняючи розвиток як цереброваскулярних, так і нейродегенеративних порушень [35, 41].

Проте в деяких дослідженнях на тлі застосування метформіну (Глюкофаж) спостерігали збільшення захворюваності на хворобу Альцгеймера та зниження когнітивних функцій [42, 43]. При цьому когнітивні порушення були більш виражені в пацієнтів з рівнем вітаміну V_{12} у плазмі крові < 250 пмоль/л, а асоціація між застосуванням метформіну (Глюкофаж) й погіршенням когнітивних здібностей слабшала після корекції рівня вітаміну V_{12} . Як вважають, це наслідки взаємодії між метформіном (Глюкофаж) та рецептором у дистальному відділі клубової кишки, що призводить до гальмування поглинання вітаміну внаслідок дефіциту й прогресування діабетичної нейропатії, у тому числі центральної, з подальшим зниженням когнітивних здібностей пацієнта [44].

Мінімізувати ризик розвитку дефіциту вітаміну V_{12} та його негативних неврологічних наслідків можна шляхом призначення пролонгованої форми метформіну (Глюкофаж) з уповільненим вивільненням активної речовини, що забезпечує всмоктування по всій довжині кишечника, не блокуючи рецептори до вітаміну V_{12} у клубовій кишці [45].

Також в аспекті когнітивних порушень, особливо в осіб старшого віку, особливого значення набуває підвищення комплаєнсу, зокрема шляхом зниження кратності призначення лікувальних засобів, оскільки пацієнти цієї категорії нерідко просто забувають про необхідність чергового прийому препарату.

З урахуванням всього вищезазначеного оптимальним гіпоглікемізуючим препаратом для запобігання когнітивним порушенням і їх лікування у хворих на ЦД типу 2 є препарат метформіну (Глюкофаж) в пролонгованій формі з модифікованим уповільненим вивільненням — Глюкофаж XR, який призначається тільки один раз на добу. Окрім забезпечення прихильності пацієнтів до лікування, кращої переносимості Глюкофажу XR, зокрема низької частоти шлунково-кишкових розладів, за даними низки

Від редакції

Лінійка оригінальних препаратів метформіну Глюкофаж та Глюкофаж XR виробництва компанії Merck, Німеччина, з 1 січня 2018 р. представлена в Україні фармацевтичною компанією ACINO, Швейцарія. ACINO — міжнародна група компаній зі штаб-квартирою в м. Цюрих — понад 170 років спеціалізується на розробці і виробництві високоякісних генеричних лікарських засобів та провадить свою діяльність у більше ніж 80 країнах світу.

З 01 січня 2018 року просування кардіоендокринологічного портфелю компанії Merck в Україні та країнах СНД буде здійснювати компанія ACINO відповідно до умов дистрибуторської угоди, укладеної між компаніями на початку липня 2017 року.

Глюкофаж та Глюкофаж XR ефективно знижують рівень глюкози крові та HbA_{1c} . Пацієнтам з ризиком диспепсій показана форма з пролонгованим вивільненням Глюкофаж XR, на яку зареєстровано патент до 2019 р. При застосуванні Глюкофажу XR кількість диспепсій знижується в 2 рази. Глюкофаж XR може застосовуватись 1 раз на добу. Глюкофаж і Глюкофаж XR дозволені до застосування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, стабільною хронічною серцевою недостатністю і хронічною хворобою нирок (I, II, IIIA). Лінійка препаратів Глюкофаж та Глюкофаж XR дозволяє індивідуально підібрати необхідну форму і дозу препарату пацієнту. (Інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж та Глюкофаж XR.)

досліджень, препарат відзначається більш високою ефективністю порівняно зі звичайною формою метформіну (Глюкофаж) [46].

Тіазолідиндіони

Тіазолідиндіони є агоністами ядерних PPAR-γ рецепторів, активація яких модулює транскрипцію низки генів, пов'язаних з передачею ефектів інсуліну для проникнення глюкози й ліпідів у клітини. Крім зниження рівня глікемії, покращання чутливості тканин до інсуліну, вони сприятливо впливають на ліпідний профіль. Тому ця група препаратів тривалий час вважалася однією з найперспективніших щодо запобігання когнітивним порушенням при ЦД типу 2 та лікування.

В експериментальних дослідженнях встановлений *нейропротективний ефект тіазолідиндіонів за рахунок гальмування апоптозу, захисту нейронів від окиснювального стресу, зменшення утворення бляшок та запалення в мишеї* [47].

Водночас *сподівання щодо перспективності використання цих препаратів для лікування когнітивних розладів та запобігання їм не знайшли переконливих клінічних підтверджень*.

Так, в одному з досліджень призначення розиглітазону пацієнтам із помірними когнітивними порушеннями та ранніми стадіями хвороби Альцгеймера супроводжувалося збереженням деяких когнітивних функцій (про що свідчили показники тесту на відстрочене відтворення слів, а також покращання вибіркової уваги) порівняно з пацієнтами групи плацебо [48]. Проте в подальших випробуваннях із залученням більшої кількості пацієнтів з деменцією альцгеймерівського типу не виявлено жодних доказів статистичної або клінічно значущої ефективності розиглітазону щодо когнітивних функцій як при монотерапії, так і при використанні його додатково до антихолінестеразних препаратів [49].

Схожі результати були отримані при застосуванні піоглітазону: при легкій формі хвороби Альцгеймера призначення препарату впродовж шести місяців спричинило покращання когнітивних функцій, зокрема словесної пам'яті, а також покращання церебрального кровотоку в тім'яній частці, на той час як при більш виражених ступенях тяжкості захворювання не встановлено когнітивного покращання [50, 51]. При цьому порівняльні дослідження ефективності розиглітазону та піоглітазону встановили кращі показники когнітивних функцій на тлі застосування останнього.

У низці досліджень було зареєстровано навіть погіршення когнітивних функцій на тлі застосування тіазолідиндіонів. Зокрема, в когорті ACCORD-MIND вплив розиглітазону асоціювався з більшим зниженням когнітивних показників порівняно з інсулінотерапією [52].

Інше масштабне дослідження, проведене в Тайвані, показало, що ризик виникнення деменції значно зростає (більше ніж у 5 разів) у пацієнтів на тлі прийому тіазолідиндіонів порівняно з тими, хто отримував метформін (Глюкофаж) [35].

На думку дослідників, подібні результати, можливо, пов'язані з тим, що тіазолідиндіони мають серйозні серцево-судинні побічні ефекти, що загалом можуть негативно позначитися на церебральних функціях.

Секретагоги інсуліну

Препарати сульфонілсечовини

Результати більшості досліджень вказують на негативний вплив препаратів сульфонілсечовини на когнітивні функції, який пов'язують із більшою частотою гіпоглікемічних реакцій на тлі прийому цих препаратів.

Встановлено, що ризик тяжкої гіпоглікемії в пацієнтів похилого віку, які отримують препарати цієї групи, зокрема глібенкламід, є значно вищим, ніж у молодих дорослих, оскільки чутливість до них може збільшуватися, особливо в осіб віком понад 80 років, що поглиблює когнітивні порушення [53].

Під час проведення в Сполучених Штатах Америки нещодавнього когортного дослідження із залученням близько 30 тисяч осіб віком понад 65 років із ЦД 2-го типу без деменції, яким вперше призначалися препарати метформіну (Глюкофаж) та сульфонілсечовини, упродовж наступного 5-річного періоду спостереження виявлено близько п'яти тисяч випадків деменції, частота якої була більшою в групі хворих, які отримували препарати сульфонілсечовини [54].

Велике дослідження, проведене в Італії, показало, що у хворих на ЦД типу 2 застосування препаратів сульфонілсечовини асоціюється з вищим ризиком слабоумства й гіпоглікемічних реакцій порівняно із використанням аналогів інсуліну короткої та тривалої дії [55].

Під час ще одного ретроспективного когортного дослідження було виявлено, що в жорстко контрольованих (HbA1c < 7 %) пацієнтів із ЦД типу 2 та деменцією віком ≥ 65 років, переважна більшість яких отримували препарати сульфонілсечовини і/або інсулін, був набагато вищий ризик гіпоглікемії, що, на думку дослідників, спричинило прогресування деменції. З огляду на це дослідники відзначають необхідність перегляду терапії з переведенням пацієнтів на інші гіпоглікемізуючі препарати [56].

Існують також поодинокі роботи, у яких встановлена перевага *метиглінідів* щодо збереження когнітивних функцій порівняно з препаратами сульфонілсечовини. Зокрема, в дослідженні А.М. Abbatecola та співавт. застосування глібенкламиду впродовж 12 місяців асоціювалося зі зниженням когнітивної функції, чого не відзначалося на тлі прийому репаглініду [55].

Інкретиномодулятори

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1

Нещодавно з'явилися роботи, присвячені вивченню ефективності інкретиномодуляторів у збереженні когнітивних функцій.

Оскільки агоністи рецепторів ГПП-1 у численних дослідженнях продемонстрували не тільки покращання всіх основних параметрів глікемічного контролю

при низькому ризику гіпоглікемії, а також значне стабільне зниження маси тіла й систолічного артеріального тиску, вони можуть розглядатися як препарати, що мають потенційний патогенетичний вплив на механізми розвитку церебральних порушень при ЦД.

Крім того, за даними експериментальних досліджень, ГПП-1 та його тривалодіючі протеазостійкі аналоги, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр, виявляють здатність опосередковувати багато нейрональних функцій шляхом покращання нейрогенезу, зменшення апоптозу, захищення нейронів від окиснювального стресу й зменшення утворення амілоїдних бляшок, що позитивно позначається на когнітивних функціях [57–60].

У багатьох дослідженнях було показано, що агоністи ГПП-1 знижують рівень α -амілоїдних олігомерів і токсичність у культивованих первинних нейронах та нейрональних клітинних лініях [58, 59]. Проте іншими роботами не зареєстровано впливу довготривалого застосування аналогів ГПП-1 на амілоїдні бляшки [60].

Інгібітори дипептилпептидази 4

Ефекти, подібні до аналогів глюкагоноподібного пептиду-1, були виявлені й для *інгібіторів ДПП-4*, які ефективно підвищують рівень ГПП-1.

У експериментальних дослідженнях на тваринах препарати цієї групи виявили нейропротективні властивості як при хворобі Альцгеймера, так й при судинній деменції завдяки зменшенню утворення амілоїдних бляшок, активації нейрогенезу, антиапоптичним та антиоксидантним властивостям [61, 62].

Встановлені в експериментальних дослідженнях ефекти як агоністів ГПП-1, так і інгібіторів ДПП-4 потребують подальших клінічних підтверджень. У даний час проводяться декілька клінічних випробувань з апробацією агоністів ГПП-1 у хворих на нейродегенеративні захворювання.

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу

Найновішим класом пероральних цукрознижувальних препаратів є інгібітори НЗКТ-2, які запобігають реабсорбції глюкози, відфільтрованої в нирках, що призводить до зниження рівня глікемії. Відомо, що інгібітори НЗКТ-2 відзначаються інсулінонеалежною гіпоглікемізуючою дією та зменшують масу тіла у хворих на ЦД типу 2, знижують артеріальний тиск, мають високий профіль безпеки щодо гіпоглікемічних реакцій, тому, ймовірно, можуть позитивно впливати на патогенетичні механізми розвитку когнітивних порушень при цьому захворюванні.

На даний час розпочато вивчення можливого впливу інгібітору НЗКТ-2 на когнітивні функції, наукові дослідження в цьому напрямку нечисленні.

Так, показано, що застосування інгібітору НЗКТ-2 емпагліфлозину при експериментальному ЦД типу 2 у мишей призвело до зменшення проявів когнітивної дисфункції, спричиненої додатковим опроміненням мозку, що, на думку авторів, пов'язано з позитивними кардіоваскулярними ефектами препарату [63].

Також встановлено, що інгібітори НЗКТ-2, зокрема дапагліфлозін та канагліфлозін, демон-

струють *антихолінестеразну активність* в експериментах на тваринах і тому потенційно можуть покращувати когнітивні функції [64, 65].

При дослідженні порівняння ефективності інгібітору НЗКТ-2 дапагліфлозину й інгібітору ДПП-4 вілдагліптину при експериментальному ЦД типу 2 було показано, що монотерапія кожним із цих препаратів призводить до однакового покращання мітохондріальної функції, процесів сигналізації інсуліну, пригнічення клітинного апоптозу та запобігання когнітивним порушенням, проте лише дапагліфлозін покращує синаптичну пластичність гіпокампа. При цьому поєднання препаратів має більшу ефективність щодо покращання чутливості до інсуліну головного мозку та зниження оксидативного стресу, ніж монотерапія [66].

Отже, ця група препаратів може стати перспективною в аспекті можливого використання при когнітивних порушеннях на тлі ЦД типу 2. Водночас зазначене питання потребує подальшого вивчення в експериментальних та клінічних дослідженнях.

Інсулінотерапія

Ще понад 40 років назад було показано, що в щурів з пошкодженим гіпокампом попередня обробка інсуліном запобігала виникненню дефіциту пам'яті за оцінкою активності «уникнення» в навчальному тесті. Подальші експериментальні дослідження показали, що мікроін'єкції інсуліну в СА1 ділянку гіпокампа покращують процеси консолідації пам'яті в щурів. Дані про поліпшення когнітивних функцій при активації інсулінової системи мозку узгоджуються зі здатністю інсуліну здійснювати виражену *нейротрофічну, нейропротективну й нейромоделювальну дію*, про механізми якої йшлося вище [19, 20].

Водночас *результати клінічних досліджень щодо впливу інсуліну на когнітивні функції є суперечливими*, а іноді й зовсім протилежними.

У деяких роботах відзначається позитивний вплив на когнітивні функції при хворобі Альцгеймера як при монотерапії препаратами інсуліну, так і при поєднанні їх з пероральними цукрознижувальними засобами, що, на думку авторів, пов'язано з оптимізацією глікемічного контролю [67, 68].

Окремими роботами було показано покращання показників пам'яті та інших когнітивних функцій на тлі застосування інтраназального інсуліну при хворобі Альцгеймера [69].

Водночас у низці інших досліджень встановлено, що застосування препаратів інсуліну, особливо в осіб похилого віку, частіше асоціюється з погіршенням когнітивних функцій, яке пов'язують із підвищенням ризиком гіпоглікемії та низькою комплаєнтністю пацієнтів. Зокрема, у Роттердамському дослідженні найбільший ризик слабоумства мали пацієнти, які отримували саме препарати інсуліну [4].

Найбільш загрозливими щодо когнітивних функцій є тяжкі епізоди гіпоглікемії. Показано, що гіпоглікемічна кома, індукована інсуліном, спричиняє втрату нейронів білої та сірої речовини тельцефалону та глобальну атрофію мозку [70]. Особливо

небезпечним є застосування препаратів інсуліну і його оральних секретогогів літнім пацієнтам з додатковим ризиком гіпоглікемії, зокрема хронічною хворобою нирок, що вкрай негативно позначається на когнітивних функціях [7].

Тому при лікуванні осіб літнього віку з когнітивними порушеннями слід за можливості уникати призначення препаратів інсуліну короткої та ультракороткої дії, складних схем введення, а для базисної терапії надавати перевагу препаратам інсуліну з низьким профілем гіпоглікемічних реакцій, зокрема інсуліновим аналогам.

Отже, результати численних експериментальних та клінічних досліджень свідчать про залежність частоти й тяжкості когнітивних порушень у хворих на ЦД типу 2 від гіпоглікемізуючої терапії. Для збереження когнітивних функцій перевагу слід надавати препаратам, що, з одного боку, чинять ефективну цукрознижувальную дію, а з іншого — мають низький ризик гіпоглікемії, а також позитивно впливають на інші патогенетичні ланки розвитку діабетичних церебральних змін — інсулінорезистентність, гіперінсулінемію, дисліпидемію, запалення, мікро- та макроваскулярні порушення тощо. **Найкращі нейропротективні властивості має метформін (Глюкофаж), насамперед із модифікованим уповільненим вивільненням, перспективними засобами є інкретиномодулятори та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу.**

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Corveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. *The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline.* *Cell Mol Neurobiol.* 2016 Mar;36(2):281-8. doi: 10.1007/s10571-016-0334-7.
2. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS, et al. *The diabetic brain and cognition.* *J Neural Transm (Vienna).* 2017 Nov;124(11):1431-1454. doi: 10.1007/s00702-017-1763-2.
3. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review.* *Lancet Neurol.* 2006;5(1):64-74. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2.
4. Ott A, Stolk RP, Van harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. *Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study.* *Neurology.* 1999;53(9):1937-42. PMID: 10599761.
5. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. *Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies.* *Intern Med J.* 2012 May;42(5):484-91. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
6. Samaras K, Sachdev PS. *Diabetes and the elderly brain: sweet memories?* *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012 Dec;3(6):189-96. doi: 10.1177/2042018812469645.
7. Dodd GT, Tiganis T. *Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis.* *J Neuroendocrinol.* 2017;29(10):e12513. doi: 10.1111/jne.12513.
8. Costello DA, Claret M, Al-Qassab H, et al. *Brain deletion of insulin receptor substrate 2 disrupts hippocampal synaptic plasticity and metaplasticity.* *PLoS One.* 2012;7(2):e31124. doi:10.1371/journal.pone.0031124.
9. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. *Glucose levels and risk of dementia.* *N Engl J Med.* 2013 Aug 8;369(6):540-8. doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
10. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. *Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics.* *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):235-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
11. Laws SM, Gaskin S, Woodfield A, et al. *Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults.* *Sci Rep.* 2017 Aug 29;7(1):9766. doi: 10.1038/s41598-017-09577-4.
12. Shukla V, Shakya AK, Perez-Pinzon MA, Dave KR. *Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective.* *J Neuroinflammation.* 2017 Jan 23;14(1):21. doi: 10.1186/s12974-016-0774-5.
13. Yun JS, Ko SH. *Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus.* *Diabetes Metab J.* 2016 Dec;40(6):423-432. doi: 10.4093/dmj.2016.40.6.423.
14. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. *Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.* *JAMA.* 2009 Apr 15;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
15. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. *Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study.* *Diabetes Care.* 2014 Feb;37(2):507-15. doi: 10.2337/dc13-1384.
16. De galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. *Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial.* *Diabetologia.* 2009 Nov;52(11):2328-2336. doi: 10.1007/s00125-009-1484-7.
17. Bauduceau B, Doucet J, Lefloch JP, VERNY C. *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):304-11. doi: 10.2337/dc13-1540.
18. Derakhshan F, Toth C. *Insulin and the brain.* *Curr Diabetes Rev.* 2013;9(2):102-16. PMID: 23231032.
19. Shpakov A, Chistyakova O, Derkach K, Bondareva V. *Hormonal signaling systems of the brain in diabetes mellitus.* Chapter 15 in: Chang RCC, ed. *Neurodegenerative Diseases - Processes, Prevention, Protection and Monitoring.* Rijeka, Croatia: InTech; 2011. 349-386 pp. doi: 10.5772/28930.
20. Kleinriders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. *Insulin Action in Brain Regulates Systemic Metabolism and Brain Function.* *Diabetes.* 2014;63(7):2232-2243. doi:10.2337/db14-0568.
21. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, et al. *Cognitive Function and Brain Structure in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus After Intensive Lowering of Blood Pressure and Lipid Levels: A Randomized Clinical Trial.* *JAMA intern med.* 2014;174(3):324-333. doi:10.1001/jamainternmed.2013.13656.
22. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. *Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study.* *Ann Epidemiol.* 2003;13(5):369-76. PMID: 12821276.
23. Weinstock RS, Teresi JA, Golland R, et al. *Glycemic Control and Health Disparities in Older Ethnically Diverse Underserved Adults With Diabetes: Five-year results from the Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) Study.* *Diabetes Care.* 2011;34(2):274-279. doi:10.2337/dc10-1346.

24. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function in type 2 diabetes ACCORD Memory in Diabetes Study. *Lancet Neurology*. 2011;10(11):969-977. doi:10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
25. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1620-1629. doi:10.1007/s00125-017-4337-9.
26. Grzybowska M, Bober J, Olszewska M. Metformin – mechanisms of action and use for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2011;65:277-285. PMID: 21677353. (in Polish).
27. Wang Y-W, He S-J, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Aug 22;11:2421-2429. doi: 10.2147/DDDT.S141675.
28. Markowicz-piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, Skupie A, Mikiciuk-olasik E, Huttunen KM. Metformin - a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases : Theme: Drug Discovery, Development and Delivery in Alzheimer's Disease Guest Editor: Davide Bramb. *Pharm Res*. 2017 Dec;34(12):2614-2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
29. Fatt M, Hsu K, He L, et al. Metformin Acts on Two Different Molecular Pathways to Enhance Adult Neural Precursor Proliferation/Self-Renewal and Differentiation. *Stem Cell Reports*. 2015;5(6):988-995. doi:10.1016/j.stemcr.2015.10.014.
30. Ge XH, Zhu GJ, Geng DQ, et al. Metformin protects the brain against ischemia/reperfusion injury through PI3K/Akt1/JNK3 signaling pathways in rats. *Physiol Behav*. 2017;170:115-123. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.12.021.
31. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Effects of metformin on learning and memory behaviors and brain mitochondrial functions in high fat diet induced insulin resistant rats. *Life Sci*. 2012;91(11-12):409-14. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.017.
32. 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 Jul 15;9(7):e102420. doi: 10.1371/journal.pone.0102420.
33. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Mateusiak Ł, Mikiciuk-Olasik E, Huttunen KM. Metformin and Its Sulfenamide Prodrugs Inhibit Human Cholinesterase Activity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:7303096. doi: 10.1155/2017/7303096.
34. Bibi F, Ullah I, Kim MO, Naseer MI. Metformin attenuate PTZ-induced apoptotic neurodegeneration in human cortical neuronal cells. *Pak J Med Sci*. 2017 May-Jun;33(3):581-585. doi: 10.12669/pjms.333.11996.
35. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. 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.
36. Ng TP, Feng L, Yap KB, Lee TS, Tan CH, Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis*. 2014;41(1):61-8. doi: 10.3233/JAD-131901.
37. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. 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.
38. Hervás D, Fornés-Ferrer V, Gómez-Escribano AP, et al. Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0179283. doi:10.1371/journal.pone.0179283.
39. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(2):501-14. doi:10.3233/JAD-150493.
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.000000000000202.
41. Herath PM, Cherbuin N, Eramudugolla R, Anstey KJ. The Effect of Diabetes Medication on Cognitive Function: Evidence from the PATH Through Life Study. *BioMed Research International*. 2016;2016:7208429. doi:10.1155/2016/7208429.
42. 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.
43. Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased Risk of Cognitive Impairment in Patients With Diabetes Is Associated With Metformin. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2981-2987. doi:10.2337/dc13-0229.
44. Tasci I. Metformin: good or bad for the brain? *Ann Transl Med*. 2014;2(6):53. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.06.06.
45. Zherdeva N. New page in metformin prescription. *Praktikujuchyj likar*. 2015;(13):65-67. (in Ukrainian).
46. Glukophazh® XR: new possibilities of compliance increase in metformin therapy. *Mižnarodnij endokrinologičnij urnal*. 2009;(22):71-74. (in Russian)
47. Kravitz E, Schmeidler J, Schnaider Beeri M. Type 2 Diabetes and Cognitive Compromise: Potential Roles of Diabetes-Related Therapies. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Sep;42(3):489-501. doi: 10.1016/j.ecl.2013.05.009.
48. 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: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(11):950-8. doi: 10.1176/appi.ajgp.13.11.950.
49. Harrington C, Sawchak S, Chiang C, et al. Rosiglitazone does not improve cognition or global function when used as adjunctive therapy to AChE inhibitors in mild-to-moderate Alzheimer's disease: two phase 3 studies. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8(5):592-606. PMID: 21592048.
50. Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. 2011;32(9):1626-33. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009.
51. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):45-50. doi: 10.1001/archneurol.2010.229.
52. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, et al. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct;27(5):485-91. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
53. Fu H, Xie W, Curtis B, Schuster D. Identifying factors associated with hypoglycemia-related hospitalizations among elderly patients with T2DM in the US: a novel approach using influential variable analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014 Sep;30(9):1787-93. doi: 10.1185/03007995.2014.922944.
54. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, Gagnon DR, Driver JA. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged ≥65 years with diabetes. *Neurology*. 2017 Oct 31;89(18):1877-1885. doi: 10.1212/WNL.0000000000004586.

55. Abbatecola AM, Bo M, Barbagallo M, et al. Severe hypoglycemia is associated with antidiabetic oral treatment compared with insulin analogs in nursing home patients with type 2 diabetes and dementia: results from the DIMORA study. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(4):349.e7-12. doi: 10.1016/j.jamda.2014.12.014.
56. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight Glycemic Control and Use of Hypoglycemic Medications in Older Veterans With Type 2 Diabetes and Comorbid Dementia. *Diabetes Care.* 2015;38(4):588-595. doi:10.2337/dc14-0599.
57. Cai XS, Tan ZG, Li JJ, et al. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Treatment Ameliorates Cognitive Impairment by Attenuating Arc Expression in Type 2 Diabetic Rats. *Med Sci Monit.* 2017 Sep 8;23:4334-4342. doi:10.12659/MSM.903252.
58. Li Y, Duffly KB, Ottinger MA, et al. GLP-1 Receptor Stimulation Reduces Amyloid- β Peptide Accumulation and Cytotoxicity in Cellular and Animal Models of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;19(4):1205-19. doi: 10.3233/JAD-2010-1314.
59. Velmurugan K, Bouchard R, Mahaffey G, Pugazhenth S. Neuroprotective actions of glucagon-like peptide-1 in differentiated human neuroprogenitor cells. *J Neurochem.* 2012 Dec;123(6):919-31. doi: 10.1111/jnc.12036.
60. Hansen HH, Fabricius K, Barkholt P, et al. Long-Term Treatment with Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonist, Has No Effect on β -Amyloid Plaque Load in Two Transgenic APP/PS1 Mouse Models of Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2016 Jul 15;11(7):e0158205. doi: 10.1371/journal.pone.0158205.
61. Kosaraju J, Holsinger RM, Guo L, Tam KY. Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol.* 2017 Oct;54(8):6074-6084. doi: 10.1007/s12035-016-0125-7.
62. Jain S, Sharma B. Neuroprotective effect of selective DPP-4 inhibitor in experimental vascular dementia. *Physiol Behav.* 2015 Dec 1;152(Pt A):182-93. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.09.007.
63. Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2014 Oct 26;13:148. doi: 10.1186/s12933-014-0148-1.
64. Rizvi SM, Shakil S, Biswas D, et al. Invokana (Canagliflozin) as a dual inhibitor of acetylcholinesterase and sodium glucose co-transporter 2: advancement in Alzheimer's disease-diabetes type 2 linkage via an enoinformatics study. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2014;13(3):447-51. PMID: 24059302.
65. 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.
66. Plastino M, Fava A, Pirritano D, et al. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and diabetes mellitus type-2. *J Neurol Sci.* 2010;288(1-2):112-6. doi: 10.1016/j.jns.2009.09.022.
67. Beeri MS, Schmeidler J, Silverman JM, et al. Insulin in combination with other diabetes medication is associated with less Alzheimer neuropathology. *Neurology.* 2008;71(10):750-757. doi:10.1212/01.wnl.0000324925.95210.6d.
68. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.* 2012 Jan;69(1):29-38. doi: 10.1001/archneurol.2011.233.
69. Akyol A, Kiylioglu N, Bolukbasi O, Guney E, Yurekli Y. Repeated hypoglycemia and cognitive decline. A case report. *Neuro Endocrinol Lett.* 2003;24(1-2):54-6. PMID: 12743533.
70. Hambling CE, Seidu SI, Davies MJ, Khunti K. Older people with Type 2 diabetes, including those with chronic kidney disease or dementia, are commonly overtreated with sulfonylurea or insulin therapies. *Diabet Med.* 2017;34(9):1219-1227. doi: 10.1111/dme.13380.

GLUC-PUB-022018-006

Отримано 21.11.2017 ■

Пашковская Н.В.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы, Украина

Когнитивные нарушения при сахарном диабете типа 2: роль гипогликемической терапии

Резюме. В статье представлены данные относительно эпидемиологии, факторов риска, механизмов развития, клинических особенностей нарушений когнитивных функций у больных сахарным диабетом типа 2. Проанализированы данные литературы о зависимости частоты и тяжести когнитивных нарушений от типа гипогликемизирующей терапии. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований особенностей когни-

тивных функций на фоне применения различных противодиабетических средств — бигуанидов, тиазолидиндионов, меглитинидов, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов дипептидилпептидазы-4, ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа и препаратов инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2; когнитивные нарушения; гипогликемическая терапия

N.V. Pashkovska

State Higher Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: the role of hypoglycemic therapy

Abstract. The article presents data on epidemiology, risk factors, mechanisms of development, clinical features of cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus. The literature data about the dependence of the incidence and severity of cognitive impairment on the type of hypoglycemic therapy are analyzed. As well as the results of clinical and experimental studies concerning the peculiarities of cognitive

functions against the background of using various antidiabetic agents — meglitinides, biguanides, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors and insulin.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cognitive impairment; hypoglycemic therapy