

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., Шалда Т.П., Адамян Р.А., Петрова М.М.

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1), e-mail: rector@krasgmu.ru

В данном обзоре изложены современные представления о когнитивных нарушениях, выявляющихся у пациентов с диагнозом «сахарный диабет (СД) 2-го типа». В статье представлены эпидемиологические данные, доказывающие увеличение частоты встречаемости когнитивных нарушений при СД 2-го типа. Рассматриваются уровни когнитивных нарушений и наиболее известные методы их диагностики. В частности, рассмотрены методы диагностики когнитивных нарушений с помощью скрининговых нейропсихологических шкал, таких как: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). Проведен анализ имеющихся современных исследований, доказывающих явление когнитивных нарушений как проявлений сахарного диабета 2-го типа, и изложены современные представления о патогенезе когнитивных нарушений при СД 2-го типа, доказывающие многофакторность данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, когнитивная дисфункция, скрининговые нейропсихологические тесты

COGNITIVE IMPAIRMENTS IN TYPE 2 DIABETES

Gatckikh I.V., Veselova O.F., Brickman I.N., Shalda T.P., Adamyan R.A., Petrova M.M.

Krasnoyarsk State Medical University professor V.F.Voyno-Yasenetsky" the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnoyarsk, Russia(660022, Krasnoyarsk, ul.Partizan Zheleznyaka,1), e-mail: rector@krasgmu.ru

This review presents the modern ideas about cognitive impairments, that appear in patients with a diagnosis of type 2 diabetes. At this article presented epidemiologic data, proving increasing frequency of occurrence of cognitive disfunctions in type 2 diabetes. Discusses the levels of cognitive impairment and the most well-known methods of diagnosis. In particular, discusses the methods of diagnosis of cognitive impairment using neuropsychological screening scales such as the brief scale of mental status estimation (MMSE), the Battery of tests for frontal dysfunction (FAB), Montreal rating scale of cognitive functions (MoCA). Conducted analysis of available modern studies demonstrating the phenomenon of cognitive impairment, as manifestations of type 2 diabetes, and presented modern ideas about the pathogenesis of cognitive impairments in type 2 diabetes, proving multifactorial of this pathology.

Keywords: type 2 diabetes, cognitive impairments, screeningneuropsychological tests

В настоящее время проблема когнитивной дисфункции приобретает все большую актуальность в связи с все возрастающими требованиями к эффективной интеллектуальной деятельности в современном обществе. Одной из значимых причин когнитивных нарушений являются расстройства дисметаболической природы, такие как сахарный диабет. На сегодняшний день когнитивные расстройства связывают с сахарным диабетом (СД), рост заболеваемости которым в последние годы приобрел характер эпидемии [5, 10]. Сейчас в мире складывается ситуация, когда возрастает число лиц пожилого и старческого возраста и вместе с тем – число больных СД этого возраста, основную часть которых составляют больные СД 2-го типа. По статистике, от 5 до 25% лиц пожилого возраста имеют когнитивные нарушения различной степени выраженности [6]. При этом смертность среди группы больных с когнитивными нарушениями в 2,4 раза выше, чем у лиц соответствующей

возрастной группы без таких нарушений [25]. Распространенность СД 2-го типа (СД2) продолжает катастрофически увеличиваться. В 2000 г. число больных СД в мире составило 171 млн человек (2,8%), в 2013 г. – 382 млн, к 2035 г. Эксперты Всемирной Диабетической Федерации (IDF) прогнозируют увеличение количества больных на планете на 55% — до 592 млн человек [18].

Одной из мишеней влияния гипергликемии является центральная нервная система, что проявляется в клинических когнитивных нарушениях. Клинически значимые когнитивные нарушения приводят к нарушению трудовой и социальной адаптации, а также к снижению качества жизни. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивает риск осложнений, приводящих к ранней инвалидизации. Еще в первой половине XIX в. учеными была предположена связь между сахарным диабетом и нарушением когнитивных функций [31]. На сегодняшний день уже доказано, что центральная нервная система является одной из основных мишеней для сахарного диабета [1, 2].

Под когнитивными функциями понимаются наиболее сложные функции головного мозга, при помощи которых осуществляется процесс рационального познания мира и обеспечивается целенаправленное взаимодействие с ним. Большинство авторов выделяют пять основных когнитивных функций человека: память (способность запечатлеть, сохранять и многократно воспроизводить полученную в течение жизни информацию), гнозис (способность к распознаванию информации, поступающей от органов чувств), праксис (способность приобретать, сохранять и использовать различные двигательные навыки), речь (способность к вербальной коммуникации, которая включает в себя понимание обращенной речи, построение собственного речевого высказывания, чтение и письмо) и управляющие функции (способность управлять своей познавательной деятельностью и поведением, в том числе ставить перед собой ту или иную задачу и контролировать ее выполнение) [20].

Когнитивные нарушения – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких когнитивных функций: памяти, гнозиса, праксиса, речи или исполнительных функций [6]. Выраженность когнитивных нарушений может быть весьма переменна – от минимальной дисфункции до деменции.

Современная классификация когнитивных нарушений основывается на степени тяжести расстройств. Таким образом, когнитивные нарушения можно разделить на легкие, умеренные и тяжелые [6].

Легкие когнитивные нарушения (ЛКН) носят преимущественно нейродинамический характер. При когнитивных нарушениях легкой степени преимущественно страдают

скорость обработки информации, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память [6].

Умеренные когнитивные нарушения (УКН) – когнитивные расстройства соответствующей тяжести при различных заболеваниях головного мозга с возможным исходом в деменцию, а также и при физиологическом возрастном когнитивном снижении [6]. Особый интерес в настоящее время вызывают ранние формы церебральной дисфункции, а именно легкие и умеренные когнитивные нарушения, не достигшие стадии деменции, которые в случае своевременной диагностики и лечения могут полностью или частично регрессировать.

Диагностика когнитивных нарушений

Современная диагностика когнитивных нарушений у пациентов базируется на жалобах самих пациентов или их родственников на снижение когнитивных функций. Для синдромальной диагностики применяются скрининговые нейропсихологические шкалы. Основными шкалами, рекомендуемыми для применения в клинической практике, являются: краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Батарея тестов на лобную дисфункцию (FAB), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA).

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) представлена в виде 11 пунктов, которые оценивают ориентировку во времени и месте, способность воспринимать информацию (повторение слов), концентрацию внимания (серийный счет), слухоречевую память и речь: называние показанных предметов, повторение предложения, понимание команды, чтение, письмо и рисунок.

Общий результат теста получается путем суммации результатов по каждому из пунктов. Чем меньше результат теста, тем более выражен когнитивный дефицит. Максимальное количество баллов 30. Результаты MMSE интерпретируют следующим образом: 28–30 баллов – нет нарушений когнитивных функций; 24–27 баллов – умеренные когнитивные нарушения; 20–23 балла – деменция легкой степени выраженности; 11–19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0–10 баллов – тяжелая деменция.

В связи с низкой чувствительностью MMSE в отношении когнитивных нарушений лобного характера в 1999 г. французский невролог В. Dubois предложил батарею тестов на лобную дисфункцию (Frontal Assessment Battery (FAB)), которая является более чувствительной в отношении лобных расстройств.

Тесты FAB представлены 6 пунктами, выявляющими: способность к концептуализации, беглость речи, динамический праксис, простую и сложную реакции выбора и хватательный рефлекс. Результаты теста может варьировать от 0 до 18 баллов; при этом 18 баллов соответствуют наиболее высоким когнитивным способностям.

Интерпретация результатов производится следующим образом: 16–18 баллов — нормальная лобная функция; 12–15 — умеренная лобная дисфункция; менее 12 — выраженная лобная дисфункция.

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов).

Для оценки общей выраженности когнитивной дисфункции в последнее время широко применяется Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCa тест), которая была разработана как инструмент быстрой оценки дисфункции различных когнитивных сфер. С помощью данного теста оценивают: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Максимально возможное количество баллов в тесте – 30. Однако при проведении скрининговых нейропсихологических тестов нельзя исключить субъективный фактор и возможность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [4].

Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные нарушения

На сегодняшний день сахарный диабет 2-го типа рассматривается в качестве важнейшей нозологической причины когнитивных нарушений. По результатам исследований установлено, что гипергликемия, длительность СД ассоциированы с когнитивными нарушениями различной степени выраженности [12, 15, 16, 24, 28]. Ряд исследований показал сочетание СД 2-го типа и когнитивных нарушений — одно из наиболее часто выявляемых среди пациентов в возрасте от 60 лет и старше. У 18–20% исследуемых в этом возрасте выявляется СД 2-го типа, а у 25% — когнитивные нарушения, из них у 6% — деменция и у 19% — умеренные когнитивные нарушения [27]. В результате исследований, проведенных в США, было выявлено, что частота встречаемости когнитивных нарушений при СД 2-го типа среди мужчин старше 60 лет составляет 20%, среди женщин – 18% [14]. Первые попытки описать связь СД и когнитивных нарушений были предприняты еще в 1922 г. [31].

Взаимосвязь между СД 2-го типа, когнитивными нарушениями и болезнью Альцгеймера (БА) подлежит пристальному изучению. Различные исследования показали взаимосвязь между умеренным снижением когнитивных функций, СД 2-го типа и увеличением случаев БА. В результате исследования в 2004 г. было выявлено, что при СД 2-го типа риск развития БА повышается на 65% [8]. Давно уже доказана многофакторность

когнитивных нарушений при СД 2-го типа (гипергликемия, микро- и макрососудистые осложнения) [26].

Хроническая гипергликемия является ведущей патогенетической причиной когнитивных нарушений при сахарном диабете и основанием для развития диабетических сосудистых осложнений. Она приводит к повышенной продукции конечных продуктов гликирования, активации протеинкиназы С, стимуляции полиолового пути, повышению свободных радикалов, сосудистому воспалению, экспрессии генов инсулиноподобных ростовых факторов (ИРФ) и цитокинов, активации тромбоцитов и макрофагов, определяя развитие и прогрессирование диабетических осложнений [32]. Проведено немало исследований, доказывающих ассоциацию уровня гликемии и HbA1c и нарушений когнитивных функций при СД [14, 23, 30].

Еще одним патогенетическим фактором нарушений высших мозговых функций является сосудистая мозговая недостаточность. Являясь одним из характерных проявлений СД 2-го типа, развивающихся совместно с нарушениями углеводного обмена, как самостоятельно, так и совместно с хронической ишемией мозга или нейродегенеративным процессом, она может служить основой для развития когнитивных нарушений [14].

Проведено немало исследований, доказывающих закономерность между наличием СД 2-го типа и риском возникновения сосудистой деменции [7, 9, 29, 33]. Исследования проводились как среди женщин в возрасте от 70 до 81 года [13], так и у пожилых женщин, средний возраст которых составлял 66,3 года, в течение 4 лет [19].

В одном из исследований, проведенных в 2000 г. среди женщин пожилого возраста (от 65 лет), было отобрано 682 (7%) пациенток с СД из 9679 обследуемых. В результате проведенной синдромальной диагностики посредством нейропсихологических тестов женщины с СД имели показатели ниже в трех когнитивных тестах ($p < 0,01$ – в двух тестах и $p = 0,03$ – в MMSE). Риск когнитивных нарушений у пациенток с продолжительностью СД более 15 лет был на 57–114% выше по сравнению с лицами без диабета [15].

По результатам исследований израильских ученых, исследовавших в течение 30 лет 1892 пациента с СД, у пациентов с СД статистически достоверно чаще развивалась деменция к концу исследования, чем у лиц без диабета [22]. В результате исследования, уже упомянутого выше [8], среди 824 пациентов, возраст которых составлял 55 лет и старше, у 15,4% был выявлен СД. У 151 человека из них через 5,5 лет наблюдений развилась болезнь Альцгеймера [8].

Следует также отметить, что имеются исследования, отрицающие связь СД и когнитивных нарушений [11, 21]. Данные исследования характеризовались малой выборкой пациентов, что снижает достоверность полученных результатов. Кроме того, одно

исследование использовало только тест MMSE, который недостаточно чувствителен для выявления легких и умеренных когнитивных нарушений.

У проведенных исследований есть ряд недостатков: ни одно из исследований не оценивало в комплексе гликемический контроль, гипогликемию и концентрацию инсулина. Эти данные значимы для оценки влияния этих факторов при диабете на когнитивные функции.

В связи с колоссальным ростом заболеваемости СД 2-го типа когнитивные нарушения как проявления не только СД 2-го типа, но и возрастных особенностей организма становятся серьезной проблемой для пациентов пожилого возраста. А снижение возрастного порога заболеваемостью СД 2-го типа предполагает возрастание инвалидизации трудоспособного населения. Исходя из этого сегодня перед современной медициной стоит цель более глобального изучения факторов развития, патогенеза и особенностей течения когнитивных нарушений при СД 2-го типа, что позволит в дальнейшем найти методы не только лечения, но и предотвращения возникновения данных осложнений.

Список литературы

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Основы патогенеза и терапии. – М., 2003.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: рук. для врачей. – М., 2003. – 455 с.
3. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // CONSILIUM MEDICUM. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 82–90. [Zakharov V.V. Neyropsikhologicheskie testy. Neobkhodimost' ivozmozhnost' primeneniya // CONSILIUM MEDICUM. – 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 82–90
4. Захаров В.В., Сосина В.Б. Возможности антиоксидантов в лечении умеренных когнитивных нарушений у больных сахарным диабетом // Здоров'я України. – 2010. – № 1. – С. 18–19.
5. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: метод. пособие для врачей. – М., 2005.
6. Товажнянская Е.Л., Безуглова И.О., Наврузов М.Б. и др. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа // Междунар. мед.журн. – 2012. – № 1. – С. 6–9.
7. Allen K.V., Frier B.M., Strachan M.W. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations // Eur. J.Pharmacol. – 2004. – Vol. 490, № 1–3. – P. 169–175.
8. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function // Arch. Neurol. – 2004. – Vol. 61, № 5. – P. 661–666.

9. Curb J.D., Rodriguez B.L., Abbott R.D. et al. Longitudinal association of vascular and Alzheimer's dementias, diabetes, and glucose tolerance // *Neurology*. – 1999. – Vol. 52, № 5. – P. 971–975.
10. De Jong R.N. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1950. – Vol. 111. – P. 181–206.
11. Dey J., Misra A., Desai N.G et al. Cognitive function in younger type II diabetes // *Diabetes Care*. – Vol. 20, issue 1. – P. 32–35.
12. Diabetes atlas [Electronic resource] / International Diabetes Federation. – 6-th edition. – 2013. – 160 p. – USB:<http://www.idf.org/diabetesatlas>.
13. Elias P.K., Elias M.F., D'Agostino R.B. et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study// *Diabetes Care*. – 1997. – Vol. 20, № 9. – P. 1388–1395.
14. Golomb J., Kluger A., Garrard P. et al. Clinician's manual on mild cognitive impairment. – London: Science Press Ltd, 2001. – P. 56.
15. Gregg E.W., Venkat Narayan K.M. Type 2 diabetes and cognitive function: are cognitive impairment and dementia complications of type 2 diabetes? // *Clinical Geriatrics*. Vol. 8. – P. 1070-1389.
16. Gregg E.W., Yaffe K., Cauley J.A. et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160, № 2. – P. 174–180.
17. Harris M.I., Flegal K.M., Cowie C.C. et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21, № 4. – P. 518–524.
18. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352, № 9131. – P. 837–853.
19. Lezak M.D. Neuropsychology assessment. – N.Y. : University Press, 1983. – P. 768.
20. Lindeman R.D., Romero L.J., LaRue A. et al. A biethnic community survey of cognition in participants with type 2 diabetes, impaired glucose tolerance, and normal glucose tolerance: the New Mexico Elder Health Survey // *Diabetes Care*. – 2001. – Vol. 24, № 9. – P. 1567–1572.
21. Logroscino G., Kang J.H., Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years // *BMJ*. – 2004. – Vol. 328, № 7439. – P. 548.
22. Meneilly G.S., Cheung E., Tessier D. et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes // *J. Gerontol.* – 1993. – Vol. 48, № 4. – P. M117-M121.

23. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applies in diabetic patients // Arch. Int. Med. – 1922. – Vol. 30. – P. 767–770.
24. Ott A., Stolk R.P., Hofman A. et al. Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39, № 11. – P. 1392–1397.
25. Purandare N., Ballard C., Burns A. Preventing dementia // British Journal of Psychiatry. – 2003. – Vol. 128. – P. 284–286.
26. Scherr P.A., Albert M.S., Funkenstein H.H. et al. Correlates of cognitive function in an elderly community population // Am. J. Epidemiol. – 1988. – Vol. 128, № 5. – P. 1084–1101.
27. Schnaider Beer M., Goldbourt U., Silverman J. M. et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later // Neurology. – 2004. – Vol. 63, № 10. – P. 1902–1907.
28. Stewart R., Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia // Diabet Med. – 1999. – Vol. 16, № 2. – P. 93–112.
29. Strachan M.W.J., Reynolds R.M., Frier B.M. et al. The relationship between type 2 diabetes and dementia // Br. Med. Bull. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 131–146.
30. Van den Berg E., Kessels R.P., Kappelle L.J. et al. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants // Drugs Today (Barc). – 2006. – Vol. 42, № 11. – P. 741–754.
31. Yaffe K., Blackwell T., Kanaya A.M. et al. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women // Neurology. – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 658–663.
32. Yamagishi S., Imaizumi T. Diabetic vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy // Curr. Pharm. Des. – 2005. – Vol. 11, № 18. – P. 2279–2299.
33. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: The Hisayama Study // Neurology. – 1995. – Vol. 45, № 6. – P. 1161–1168.

Рецензенты:

Зайцева О.И., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-Исследовательский Институт Медицинских Проблем Севера», г. Красноярск;

Родиков М.В., д.м.н., профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.