

Можливості профілактики та лікування когнітивної дисфункції у осіб з цукровим діабетом

Маньковський Б. М.

Резюме

Ключовим питанням діабетології є попередження розвитку ускладнень цукрового діабету, зокрема когнітивних порушень і деменції. Для науковців, які досліджують цукровий діабет, природним є бажання вивчати передовсім роль контролю глікемії як потужного знаряддя в профілактиці ускладнень. Утім дотепер ніхто, на жаль, не навів жодних переконливих даних про можливий позитивний вплив інтенсивного контролю глікемії, компенсації цукрового діабету на стан когнітивних функцій. Цю можливість спеціально вивчали в дослідженні ACCORD-MIND, що було частиною дуже великого і важливого дослідження ACCORD (що ставило за мету отримати відповідь на питання про те, чи можна знизити ризик розвитку ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу за допомогою інтенсивного контролю глікемії, корекції артеріального тиску і дисліпідемії). У ACCORD-MIND було включено 2977 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у віці понад 55 років, розділених на 2 групи – більш і менш інтенсивного контролю глікемії; спостереження з оцінкою когнітивних функцій у динаміці тривало протягом 40 місяців. Дослідники з'ясували, що, хоча вираженість атрофії головного мозку була значущо меншою в групі пацієнтів, які отримували інтенсивну цукрознижувальну терапію (при цьому ставили за мету досягнути рівня глікозильованого гемоглобіну нижче 6,5 %), відмінностей у стані когнітивних функцій між 2 групами хворих виявлено не було [1]. Відсутність позитивного впливу інтенсивного контролю глікемії можна пояснити, принаймні частково, відносно молодим віком учасників дослідження (середній вік 62 роки), незначною виявленою зміною когнітивних функцій протягом терміну спостереження, який також, імовірно, був недостатньо довгим для виявлення відмінностей у показниках між 2 групами. Можливо, в разі подальшого тривалого спостереження над пацієнтами міг би бути отриманий ефект «пам'яті», і авторам удалося б зафіксувати позитивні зрушення з боку когнітивних функцій у групі інтенсивного контролю, однак, це припущення, природно, є умовним і гіпотетичним.

Попри виявлений у низці епідеміологічних досліджень взаємозв'язок між підвищенням рівнів глікемії, глікозильованого гемоглобіну і ризиком розвитку та прогресування когнітивних розладів і деменції, наявні на сьогодні результати досліджень, на жаль, не дають підстав зробити висновок про те, що за рахунок контролю глікемії, підтримки

задовільних показників глікемії і глікозильованого гемоглобіну протягом тривалого періоду часу можна якимсь істотним чином знизити ризик розвитку синдрому когнітивних розладів і деменції, і тим більше немає даних про те, що таким чином можна поліпшити когнітивні функції у хворих на цукровий діабет.

Нещодавно було опубліковано нові дані, отримані в відомому дослідженні LOOK AHEAD, в якому вивчали вплив інтенсивної модифікації способу життя на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням або надлишковою масою тіла (при цьому, як відомо, не було показано ефективності такого лікувального підхо-

Маньковський Б. М.

доктор медичних наук, професор, член-кор.
Національної академії медичних наук України,
завідувач кафедри діабетології

Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України

ду). У новому аналізі наведено відомості про стан когнітивної функції у більш ніж тисячі пацієнтів з цукровим діабетом в залежності від зміни глікемії і маси тіла. Автори повідомляють, що зниження глікемії в результаті модифікації способу життя призводило до поліпшення показників когнітивних тестів, водночас зменшення маси тіла супроводжувалося певним погіршенням когнітивних функцій [2]. Якщо говорити про лікування хворих з цукровим діабетом 1-го типу та його вплив на когнітивну сферу, то тут, очевидно, найбільший інтерес становлять результати фундаментального інтервенційного дослідження Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), в якому, як відомо, порівнювали два терапевтичні підходи – інтенсивну і стандартну інсулінотерапію. Дослідники виявили значне (в середньому на 60 %) зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень за підвищення ризику гіпоглікемічних станів утрічі в групі пацієнтів, які отримували інтенсивну інсулінотерапію. По завершенню цього дослідження пацієнтів і далі спостерігали в рамках епідеміологічного дослідження Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), завдяки чому вдалося отримати дуже важливі дані про розвиток і прогресування низки ускладнень у хворих з цукровим діабетом 1-го типу. Порівняння когнітивних функцій на початку дослідження і через 18 років спостереження в рамках обох досліджень показало, що у цих хворих не відбулося істотного погіршення когнітивних функцій і, з одного боку, не було відзначено будь-якого позитивного впливу інтенсивної інсулінотерапії і обумовленої нею компенсації діабету, а, з іншого боку, не було виявлено і негативного впливу перенесених важких гіпоглікемічних станів на когнітивні функції (The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study Research Group, 2007). Ці результати видаються доволі обнадійливими – в тому сенсі, що, хоча й не було зафіксовано позитивного додаткового впливу інтенсивної інсулінотерапії на когнітивні функції у хворих на цукровий діабет 1-го типу, відсутність їх зниження і, найголовніше, відсутність шкідливого впливу гіпоглікемічних станів, ризик яких часто підвищений при проведенні інтенсивної ін-

сулінотерапії, дозволяє впевнено призначати такий метод лікування хворим, з огляду на його доведену ефективність у профілактиці розвитку важких ускладнень захворювання.

Певна річ, дуже важливо отримати інформацію про вплив найбільш використовуваних антигіперглікемічних препаратів на когнітивні функції і на ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет. На жаль, наявна інформація з цього питання є доволі фрагментарною. У цьому плані варто уваги є результати дослідження Orkaby et al. (2017), проведеного в США на популяції ветеранів армії у віці понад 65 років, в яке було включено 17 200 хворих, які отримували цукрознижувальний препарат метформін (що є, як відомо, препаратом 1-го ряду для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу) і 11 400 пацієнтів, яких лікували з застосуванням цукрознижувальних препаратів іншого класу – інсулінових секретогогів, похідних сульфонілсечовини (також дуже часто призначуваних антигіперглікемічних препаратів) [3]. Протягом 5-річного терміну спостереження було діагностовано 4906 нововиявлених випадків деменції. При цьому автори з'ясували, що в групі осіб, які отримували метформін, ризик деменції був знижений на 33 % у пацієнтів молодше 75 років і на 22 % у хворих старше 75 років у порівнянні з таким показником у пацієнтів, які приймали похідні сульфонілсечовини. Після статистичної корекції отриманих результатів з урахуванням можливого впливу низки інших факторів нижчий ризик деменції на тлі прийому метформіну зберігав значущість у хворих молодше 75 років. В іншому дослідженні, яке спиралося на аналіз 2 великих баз даних пацієнтів у США (що включали понад 75 тисяч осіб і близько 11 тисяч хворих на цукровий діабет), автори оцінювали ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет 2-го типу, у яких першими призначеними цукрознижувальними препаратами були метформін або похідні сульфонілсечовини. При цьому було виявлено, що у осіб, яким було призначено метформін, ризик деменції був достовірно знижений на 7 і 11 % при аналізі 2 баз даних в порівнянні з таким ризиком у хворих, які отримували похідні сульфонілсечовини [4]. Беручи до уваги надзвичайно часте призначення метформіну хворим з

цукровим діабетом 2-го типу, інші позитивні властивості цього препарату, безпеку, доведено понад 60 роками активного використання, зазначений позитивний вплив препарату на зниження ризику деменції є дуже обнадійливим фактом. Щоправда, ці дослідження були ретроспективними, тож вони, певна річ, не можуть дати остаточної відповіді на питання про можливість і доцільність використання метформіну, зокрема для профілактики розвитку когнітивних розладів і деменції.

Цікаві результати було отримано в великому проспективному 5-річному дослідженні, проведеному в Тайвані, в якому вивчали ризик розвитку деменції залежно від прийому антигіперглікемічних препаратів у 51 415 хворих на цукровий діабет у віці понад 65 років, починаючи з моменту інтенсифікації цукрознижувальної терапії на тлі початкового прийому метформіну. Результати засвідчили, що у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію метформіном і представником класу тiazолідиндіонів, піоглітазоном, ризик розвитку деменції був значущо нижчим на 44 %, ніж у хворих, які приймали комбінацію метформіну та похідних сульфонілсечовини. Також прийом метформіну разом з піоглітазоном був пов'язаний з меншим ризиком деменції в порівнянні з прийомом таких комбінацій, як метформін і акарбоза, метформін та похідні меглітиніду (репаглілід), метформін та інгібітори дипептидил-пептидази-4 (ДПП-4), метформін і інсулін, хоча в цих випадках ці відмінності не мали аж такого вираженого характеру й не досягали рівня статистичної значущості [5]. McMillan та співавт. (2018) опублікували метааналіз 13 досліджень, у яких вивчали вплив різних цукрознижувальних препаратів на ризик розвитку когнітивної дисфункції і деменції у хворих на цукровий діабет. Варто особливої уваги, що автори цього метааналізу виявили зростання ризику розвитку деменції на 21 % у пацієнтів, яких лікували інсуліном, у порівнянні з таким ризиком у пацієнтів, які не отримували інсулін, і ця відмінність була статистично значущою. У метааналіз було включено 3 дослідження, в яких вивчали ризик деменції у на тлі прийому метформіну, й вони не показали впливу метформіну на ризик деменції (відносний

ризик становив 1,08 (0,49–2,36)) [6]. Також не було виявлено статистично значущого впливу на ризик деменції препаратів – похідних сульфонілсечовини. Водночас метааналіз показав протективний вплив препаратів тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон), прийом яких призводив до зниження ризику деменції на 29 % (RR 0,71; 95 % CI 0,55–0,93). Також у цьому метааналізі було показано значне (на 77 %) зростання ризику деменції у пацієнтів, у яких спостерігали тяжкі гіпоглікемічні стани. Негативний вплив інсуліну було також виявлено раніше в одному з перших досліджень, що показали взаємозв'язок між цукровим діабетом і деменцією – у відомому Роттердамському дослідженні. Його результати засвідчили, що ризик розвитку деменції у пацієнтів з цукровим діабетом значущо підвищений в 1,3 раза, але у хворих, які отримували інсулінотерапію, такий ризик зростав в 3,2 раза [7]. Під час подальшого понад 2-річного проспективного спостереження було виявлено ще сильніший взаємозв'язок цукрового діабету і деменції, а саме підвищення ризику деменції в цілому в групі осіб з діабетом на 90 %, а у хворих на інсулінотерапії – в 4,3 раза [8].

Останній з опублікованих метааналізів недавно представили Zhou et al. [9]. Автори проаналізували результати 17 досліджень, що включали понад 1 мільйон 200 тисяч обстежених осіб. Ці результати становлять безсумнівний інтерес, оскільки в авторів була можливість зіставити вплив на розвиток деменції різних класів сучасних цукрознижувальних препаратів (щоправда, вони не мали достатньої кількості даних для аналізу впливу інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2) і агоністів рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1)). Автори з'ясували, що пацієнти, які приймали препарати – ДПП-4, мали найменший ризик розвитку деменції в порівнянні з тими, хто не приймав жодних цукрознижувальних препаратів (зниження ризику склало 46 %), і в порівнянні з пацієнтами на інсулінотерапії (на 65 %). Прийом метформіну також знижував ризик деменції (на 25 % в порівнянні з відсутністю лікування і на 52 % в порівнянні з інсуліном). Значуще зменшення ризику деменції автори зафіксували й у пацієнтів, які отримували тіазолідиндіони

і похідні сульфонілсечовини, в порівнянні з тими, хто не приймав жодних препаратів, і пацієнтами, які отримували інсулін. Інгібітори ДПП-4 значно знижували ризик хвороби Альцгеймера, водночас прийом інсуліну підвищував цей ризик [9]. Цілком імовірно, що виявлений негативний вплив інсуліну на розвиток деменції обумовлений значно більшою частотою гіпоглікемії при лікуванні цим препаратом. Водночас, як підкреслюють Zhou та співавт., інтерпретація даних є доволі проблематичною, оскільки в більшості з включених в метааналіз досліджень не проводили належної корекції з урахуванням тривалості і тяжкості цукрового діабету [9].

Крім того, більшість досліджень, у яких вивчали вплив антигіперглікемічної терапії на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції, були обсерваційними і ретроспективними. Натомість, за сучасними вимогами, для отримання відповіді на це питання потрібні дані проспективних рандомізованих контрольованих (з групою плацебо або іншими групами порівняння) досліджень, які, проте, вкрай важко планувати і проводити з огляду на непередбачуваність розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом, наявність дуже багатьох чинників, які треба контролювати (як-от контроль глікемії і артеріального тиску, тривалість діабету, наявність інших ускладнень, специфічні фактори, що впливають на стан когнітивних функцій, зокрема рівень освіти, депресія тощо) і, безперечно, економічні обмеження.

Найновіші результати пропонує дослідження The Sydney Memory and Ageing Study, що включало понад 1 тисячу осіб віком 70–90 років, серед них 123 учасники з цукровим діабетом, яких спостерігали протягом 6-річного періоду часу. Автори з'ясували, що швидкість зниження когнітивних функцій – і в цілому, і окремо оціненої виконавчої функції – була значущо нижчою в групі пацієнтів, які отримували цукрознижувальну терапію метформіном, у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів, що приймали інші антигіперглікемічні препарати, а ризик розвитку деменції був більш ніж у 5 разів вищим у пацієнтів, які не отримували метформін, в порівнянні з хворими, які приймали метформін [10]. Безперечно, величезний інтерес з науково-

го та клінічного поглядів становитимуть результати дослідження MAP (Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention), яке заплановане в 11 університетських центрах у США. Це рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження, в яке буде включено 370 людей з різним ступенем вираженості синдрому помірних когнітивних розладів, що не хворіють на цукровий діабет, у віці 55–90 років. Учасники дослідження отримуватимуть метформін (продовженого вивільнення – Глюкофаж XR) з поступовим збільшенням дози до 2000 мг на добу або плацебо протягом 24 місяців: кожен 6 місяців їм проводитимуть тести для оцінки когнітивних функцій, а також у половини учасників виконають магнітно-резонансну томографію головного мозку. Очікуваний час закінчення дослідження – квітень 2024 року.

У нашій клініці ми виявили дещо гірші показники когнітивних функцій, оцінюваних за мінімальною шкалою, у хворих на цукровий діабет 1-го типу, які отримують інсулінотерапію за допомоги людських інсулінів, у порівнянні з показниками у пацієнтів, яким призначали більш сучасні препарати інсуліну – інсулінові аналоги (базальні й ультракороткої дії): $27,9 \pm 0,31$ і $25,6 \pm 0,55$ бала, у хворих, які отримували інсулінові аналоги і людські інсуліни відповідно, $p < 0,05$. Вірогідно, що деяке погіршення когнітивних функцій у групі пацієнтів, які отримували людські інсуліни, було обумовлене вищою частотою розвитку гіпоглікемічних станів, ризик яких, як відомо, значно нижчий при використанні інсулінових аналогів.

На жаль, у більшості опублікованих дотепер великих досліджень, в яких вивчали кардіоваскулярну безпеку і ефективність нових цукрознижувальних засобів, когнітивні функції не були визначені як одна з первинних точок. Виняток становить дослідження CAROLINA, в якому проводили окреме піддослідження CARMELINA-COG, що вивчало вплив на когнітивну сферу препарату лінагліптин. У це піддослідження було включено 1545 хворих на цукровий діабет 2-го типу зі зниженням функції нирок, які отримували терапію інгібітором ДПП-4 лінагліптином або плацебо. Протягом 2,5-річного періоду спостереження значне погіршення когнітивних функцій було відзначено у 28,4

хворих, які приймали лінагліптин, і у 29,3 % учасників у групі плацебо, тобто не було виявлено впливу лікування лінагліптином на стан когнітивних функцій [11]. Іншим великим дослідженням, в якому звертали особливу увагу на стан когнітивної функції, було CAROLINA-COGNITION Study – ще одна складова частина дослідження CAROLINA, яку було присвячено порівняльному вивченню кардіоваскулярної безпеки й ефективності інгібітора ДПП-4 лінагліптину і цукрознижувального препарату глімепіриду, що належить до групи похідних сульфонілсечовини, у хворих з цукровим діабетом 2-го типу і високим кардіоваскулярним ризиком. У 1618 пацієнтів, які отримували лінагліптин, і 1545 хворих, яким був призначений глімепірид, оцінювали стан когнітивної функції, спостерігаючи їх протягом понад 6 років. Прискорене когнітивне зниження було відзначено у 27,8 % і 27,6 % учасників, які отримували лінагліптин і глімепірид відповідно [12]. Таким чином, хоча не вдалося показати можливість протективного впливу на стан когнітивної сфери інгібітора ДПП-4 лінагліптину, позитивним моментом у результатах цього дослідження, на наш погляд, можна вважати «реабілітацію» похідних сульфонілсечовини (в цьому випадку глімепіриду), призначення якого не справляло негативного впливу на когнітивні функції.

Щойно перед виходом цієї монографії було опубліковано додаткові результати дослідження REWIND, в якому вивчали безпеку та ефективність цукрознижувального препарату дулаглютид, що належить до класу агоністів рецепторів ГПП-1, у порівнянні з плацебо на тлі стандартної цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з додатковими факторами розвитку серцево-судинних захворювань. У цьому дослідженні за участі 8828 пацієнтів у віці понад 50 років оцінювали когнітивні функції через 2,5 року після початку дослідження і в кінці терміну спостереження. Було з'ясовано, що лікування дулаглютидом призводило до зниження ризику суттєвого погіршення когнітивних функцій на 14 % у порівнянні з прийомом плацебо [13]. Одним із можливих пояснень позитивного впливу дулаглютиду на збереження когнітивних функцій може бути встановлене раніше в цьому ж дослідженні

REWIND зменшення ризику розвитку інсульту під впливом прийому препарату (це буде докладніше обговорено у відповідному розділі). Утім, статистичний аналіз отриманих даних з урахуванням зменшеного ризику інсульту показав, що позитивний вплив дулаглютиду на стан когнітивної сфери зберігався. Отже результати цього дослідження дають певні обґрунтовані надії припускати, що дулаглютид і, можливо, інші препарати з класу агоністів рецепторів ГПП-1 можуть справляти нейропротективну дію, знижуючи ризик розвитку когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Пацієнтів з деменцією лікують у спеціалізованих центрах наші колеги психіатри й неврологи, тож питання терапії таких хворих виходять за межі цієї роботи. Водночас вважаємо, що, говорячи про терапію хворих із цукровим діабетом, важливо проаналізувати наявні на сьогодні дані про ймовірний вплив лікарських препаратів, що їх зазвичай застосовують у комплексній терапії пацієнтів із цукровим діабетом, на ризик розвитку та перебіг когнітивних розладів.

Обговорюючи вплив деяких цукрознижувальних препаратів на когнітивні функції, вважаємо корисним звернутися до результатів досліджень, у яких вивчали вплив цих лікарських засобів на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції у осіб, які не хворіють на цукровий діабет.

Відповідно до припущення про те, зниження рівня інсуліну і інсулінорезистентності в головному мозку відіграє важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера, безсумнівний інтерес становлять спроби уповільнити розвиток когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера шляхом введення інсуліну інтраназально, адже цей спосіб введення інсуліну забезпечує його надходження безпосередньо в мозок. Перші результати досліджень в цьому напрямі були доволі обнадійливими. Зокрема інтраназальне введення інсуліну в дозах 20–40 Од протягом 4 місяців 104 особам з помірними когнітивними порушеннями або ранньою стадією хвороби Альцгеймера призводило до поліпшення пам'яті і когнітивних функцій у цілому, що їх оцінювали за спеціальними шкалами ADAS-Cog і ADCS-AD. Більше того, введення інсуліну сприяло уповільненню процесу нейро-

дегенерації [14]. Ці дані стали підставою для більшого дослідження SNIFF у 25 центрах за участю 289 пацієнтів з помірними когнітивними розладами або ранніми стадіями хвороби Альцгеймера, яким вводили інтраназально 20 Од інсуліну або плацебо протягом 12 місяців. На жаль, результати цього більшого дослідження виявилися негативними і не показали жодних переваг введення інсуліну [15]. Проте слід зазначити, що пристрій для введення інсуліну функціонував не надто надійно й часто потребував заміни, тож, імовірно, ці технічні проблеми могли вплинути на отримані негативні результати дослідження. Це припущення має право на життя, оскільки у 49 обстежених осіб, у яких використовували такий самий пристрій для інтраназального інсуліну як і в першому пілотному дослідженні, інсулін позитивно впливав на когнітивні функції. З огляду на ці суперечливі результати не можна сформулювати остаточної думки про можливість використання інсуліну як методу профілактики і лікування когнітивних розладів. З цієї метою заплановано провести ще одне дослідження III фази для вивчення впливу інсуліну, що вводиться інтраназально, на когнітивні функції, яке має розпочатися незабаром. В огляді низки інших досліджень, представлених Avgerinos та співавт. (2018), було продемонстровано, що інтраназальне введення інсуліну особам з хворобою Альцгеймера і синдромом помірних когнітивних порушень призводило до деякого поліпшення вербальної пам'яті, але не впливало на інші когнітивні функції [16].

Слід звернути увагу на певне протиріччя в питанні про вплив інсуліну на розвиток когнітивних розладів. Зокрема, вище ми зазначали, що наявні на сьогодні дані літератури вказують на ймовірне підвищення ризику розвитку деменції і когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують інсулінотерапію. Водночас досліджують імовірний вплив інсуліну як засобу лікування когнітивної дисфункції у осіб без діабету. Вірогідно, що інсулін може призводити до погіршення когнітивної функції при системному введенні за рахунок вираженого цукрознижувального ефекту і підвищення ризику важких гіпоглікемічних станів, натомість особам з когнітивними порушеннями

без діабету препарат вводять інтраназально, тож він не справляє системного впливу й не знижує вміст глюкози в крові, а діє безпосередньо в головному мозку як нейромодулятор і нейромедіатор.

У невеликому пілотному дослідженні, що включало 80 осіб з амнестичною формою синдрому помірних когнітивних розладів, автори виявили деяке поліпшення тесту на відтворення слів під впливом призначення препарату метформін протягом 12 місяців, що ймовірно, може вказувати на деякий потенціал метформіну як засобу, який поліпшує когнітивні функції [17]. Утім у недавно опублікованому ретроспективному дослідженні, заснованому на аналізі 2 великих баз даних пацієнтів у США з загальною кількістю понад 125 тисяч осіб, призначення метформіну не призводило до зниження ризику розвитку деменції в порівнянні з таким у пацієнтів з діабетом, які отримували цей препарат [18]. Говорячи про вплив цукрознижувальних препаратів на стан когнітивної сфери, слід зауважити, що деякі надії покладаються на нові лікарські засоби. Так, нещодавно було з'ясовано, що аналог ГПП-1, ліраглутид, який належить до класу інкретинових препаратів, поліпшував короточасну і довгострокову пам'ять у хворих на цукровий діабет 2-го типу в порівнянні з прийомом плацебо [19]. Щоправда, це порівняння проводили на зовсім невеликій кількості осіб – 16 пацієнтах з цукровим діабетом 2-го типу, тож воно, зрозуміло, не може бути підставою для рекомендацій про застосування ліраглутиду як засобу профілактики когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом або в загальній популяції. Водночас ці результати можна розглядати в контексті наведених вище даних про нейропротективний вплив іншого агоніста рецепторів ГПП-1 – дулаглутиду, адже сукупно вони дають певні підстави говорити про ймовірний позитивний вплив препаратів цього класу на попередження когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Оскільки комплексна терапія хворих з цукровим діабетом 2-го типу з метою зниження кардіоваскулярного ризику включає перелік препаратів, як-от антигіпертензивні засоби, статини, антитромбоцитарні препарати, надзвичайно важливо дослідити вплив цих препаратів на когнітивну функцію.

У антигіпертензивній гілці дослідження ACCORD-MIND, де учасники отримували інтенсивнішу антигіпертензивну терапію, що мала на меті зниження артеріального тиску нижче 120/80 мм рт.ст., цей терапевтичний підхід не показав ефективності щодо впливу на стан когнітивних функцій у пацієнтів з діабетом. Навпаки, ця терапія призводила до посилення атрофії головного мозку у хворих на цукровий діабет 2-го типу [20]. Ці результати дещо приголомшують, адже контроль і корекція підвищеного артеріального тиску є одними з основних, доведених і ефективних підходів до зниження серцево-судинної захворюваності та смертності й у загальній популяції, й у хворих на цукровий діабет. До того ж, беручи до уваги визначально підвищений ризик, у осіб з діабетом, за даними більшості інтервенційних досліджень, ефективність зниження артеріального тиску як методу профілактики кардіоваскулярних захворювань в абсолютних значеннях є навіть вищою. З погляду клініцистів ми хотіли б сподіватися на те, що ефективні методи серцево-судинної профілактики будуть «працювати» і в плані попередження когнітивних розладів у хворих на цукровий діабет; утім дослідження ACCORD-MIND цього не виявило. Разом із тим важливо відзначити, що тлумачити ці дані слід з урахуванням дизайну і результатів антигіпертензивної гілки дослідження ACCORD в цілому. Як відомо, в цьому дослідженні порівнювали вплив 2 режимів антигіпертензивної терапії – інтенсивнішого з метою зниження артеріального тиску до 120/80 рт.ст. і менш інтенсивного, за якого тиск підтримували не вище 140/90 мм рт.ст., і в загальній групі пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу такий строгий контроль артеріального тиску не показав достовірних переваг. Тому, на наш погляд, результати антигіпертензивної гілки дослідження ACCORD-MIND варто розглядати з певними застереженнями, оскільки цілі зниження тиску в групі інтенсивної терапії були, мабуть, зайве агресивними й жорсткішими порівняно з чинними рекомендаціями провідних діабетологічних товариств з лікування артеріальної гіпертензії, які радять підтримувати артеріальний тиск нижче 130/80 мм рт.ст. (але не нижче 120/80 мм рт.ст.).

Корисні дані про ефективність корекції артеріального тиску для профілактики когні-

тивних розладів і деменції надає дослідження SPRINT-MIND, що є частиною великого дослідження SPRINT (детальніше про його результати йтиметься в наступних розділах). У цьому піддослідженні вивчали вплив жорсткого контролю артеріального тиску (нижче 120/80 мм рт.ст.) на ризик розвитку деменції, синдрому помірних когнітивних розладів, а також на динаміку окремих когнітивних функцій у великої кількості людей, серед яких, утім, не було хворих на цукровий діабет та осіб, які перенесли гострі порушення церебрального кровообігу. При цьому було виявлено, що такий жорсткий контроль артеріального тиску в порівнянні з групою осіб, у яких артеріальний тиск підтримували в межах менше 140/90 мм рт.ст., статистично значущо знижував ризик розвитку синдрому помірних когнітивних розладів (на 19 %), незначущо зменшував ризик деменції (на 17 %), проте не впливав на окремі когнітивні функції – пам'ять, виконавчу функцію і швидкість обробки інформації [21]. Автори цього дослідження вважають, що позитивний вплив нормалізації артеріального тиску може проявлятися загальним поліпшенням з боку когнітивної сфери без специфічного впливу на будь-які окремі когнітивні функції.

Слід зазначити, що найновіший метааналіз досліджень щодо впливу антигіпертензивної терапії на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції, в який було включено 14 опублікованих до 2019 року досліджень, що охоплювали понад 96 тисяч учасників із середнім терміном спостереження більше 4 років, показав, що антигіпертензивна терапія призводила до значущого зниження когнітивних розладів або деменції (на 7 %) і уповільнення регресу когнітивних функцій з плином часу (також на 7 %) в порівнянні з групами контролю, в які входили особи, які одержували плацебо або менш активну антигіпертензивну терапію [22]. Хоча цей метааналіз не вивчав прицільно питання про ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет, його результати становлять, на наш погляд, безсумнівний інтерес з огляду на велику кількість проаналізованих даних. Варто зауважити, що, хоча на індивідуальному рівні зниження артеріального тиску не справляє значного превентивного впливу щодо запобігання когнітивних

розладів і деменції, на популяційному рівні зазначене зниження ризику навіть на 7 % є доволі вагомим, беручи до уваги кількість людей, які страждають на артеріальну гіпертензію, і мільйони щорічно діагностованих у світі нових випадків деменції.

Окремо слід зупинитися на питанні впливу статинів на когнітивну сферу і ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет. Завважимо, що це дуже важливе з клінічного погляду питання привертає увагу (ймовірно, надмірну) також і людей, дуже далеких від медицини. Як відомо, призначення статинів у наші дні є обов'язковим компонентом комплексної терапії пацієнтів з цукровим діабетом у віці понад 40 років, причому незалежно від вихідних показників вмісту загального холестерину або ліпопротеїдів низької щільності в крові. Відповідно до сучасних рекомендацій і діабетологічних, і кардіологічних товариств у лікуванні хворих на цукровий діабет старше 40 років питання полягає не в тому, призначати чи не призначати статини, а в тому, які дозування яких саме препаратів обрати, враховуючи ступінь вихідного серцево-судинного ризику у пацієнта (тобто застосувати більш чи менш агресивну терапію). Оскільки прийом статинів є довічним і в жодному разі не «курсним» або переривчастим, тож триває протягом багатьох років, а також з огляду на те, що серед пацієнтів, які отримують ці призначення, багато осіб похилого і старечого віку, великий інтерес викликає питання про те, чи не сприяє прийом статинів погіршенню когнітивної функції і розвитку деменції. Це питання є актуальним ще й з того погляду, що в ранніх дослідженнях з вивчення впливу одного з перших гіполіпідемічних засобів клофібрату (який не належить до класу статинів і не більше не застосовується) було виявлено ознаки, що вказували на можливе зростання ризику розвитку деменції. Крім того, у низки хворих у процесі післяреєстраційного спостереження безпеки прийому статинів виявляли деяке зниження пам'яті, й це навіть дало підстави Управлінню з питань контролю якості харчів і ліків США (FDA) зажадати, щоб виробники вказували погіршення пам'яті як можливий побічний ефект прийому статинів. Утім після цього було опубліковано результати великих досліджень, які, на наш погляд, роз-

ставили крапки над «і» в цьому питанні. Так, Swiger та співавт. (2013) проаналізували результати 41 дослідження, що включали сумарно 23 тисячі осіб без початково наявних проблем з пам'яттю, яких спостерігали впродовж тривалого часу (до 25 років) [23]. Автори з'ясували, що прийом статинів не призводив до зниження пам'яті або інших порушень когнітивних функцій і, навпаки, прийом цих препаратів довше 1 року був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку деменції на 29 %. У ще одному недавньому більшому метааналізі, який охоплював 31 велике дослідження і понад 3 мільйони 300 тисяч учасників, 185 тисячам з яких було діагностовано деменцію, автори з'ясували, що прийом статинів був пов'язаний з статистично значущим зниженням ризику деменції на 15 зокрема хвороби Альцгеймера на 19 % і відмінної від хвороби Альцгеймера деменції – також на 19 % [24]. Більше того, кожен додатковий рік прийому статинів показував зниження ризику деменції на 20 %. Також зниження ризику деменції на 17 % і хвороби Альцгеймера на 31 % на тлі прийому статинів виявили і в ще одному дуже великому метааналізі, який включав 30 досліджень, понад 9 мільйонів осіб і понад 84 тисяч випадків деменції [25]. Найновіше дослідження, спеціально присвячене питанню про зв'язок між прийомом статинів і ризиком розвитку деменції, провели в Німеччині. У нього було включено близько 25 тисяч осіб віком понад 65 років (половина з деменцією і половина без деменції), яких спостерігали протягом 2015–2019 років. Результати показали, що прийом статинів призводив до значущого зниження ймовірності розвитку деменції в цілому й найбільшою мірою – судинної деменції [26]. Слід сказати, що в цих публікаціях не вивчали окремо взаємозв'язок статинів і когнітивних розладів у групах хворих на цукровий діабет. Водночас у всіх дослідженнях, охоплених згаданими метааналізами, велика кількість включених осіб мали діагностований цукровий діабет. Крім того, немає жодних даних, які давали б підстави припустити можливість специфічного (позитивного чи негативного) впливу статинів на когнітивну сферу у пацієнтів з цукровим діабетом. У дослідженні ACCORD-MIND, про результати якого йшлося вище, також

порівнювали стан когнітивних функцій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які отримували комбіновану терапію статинами (симвастатином) і фібратом (фенофібратом) у зіставленні з групою пацієнтів, які отримували тільки симвастатин. Автори з'ясували, що комбінована гіполіпідемічна терапія не впливала суттєво на стан когнітивної сфери в порівнянні з симвастатином [27].

Резюмуючи наявні дані доказової медицини, можна сказати, що прийом статинів не призводить до погіршення когнітивних функцій і, ймовірно, навіть знижує ризик розвитку деменції. Тому слід рекомендувати активно призначати статини хворим на цукровий діабет з метою профілактики кардіоваскулярної захворюваності та смертності, водночас сподіваючись, що статини можуть бути ефективні і в плані зниження ризику деменції.

Ще одним препаратом, який часто призначають з метою профілактики розвитку серцево-судинних захворювань і в загальній популяції, і хворим на цукровий діабет, є аспірин. На жаль, в недавньому завершеному в США та Австралії великому рандомізованому дослідженні з понад 19 тисячами учасниками віком понад 70 років, яких спостерігали протягом 4,7 року, було показано, що прийом аспірину в дозі 100 мг на добу не призвів до жодного зниження ризику розвитку деменції і синдрому помірних когнітивних порушень [28]. Цікаво відзначити, що в осіб, які дотримуються так званої середземноморської дієти, основними компонентами якої є риба (не рідше 2 разів на тиждень), овочі, фрукти, продукти з цільного зерна та горіхи, а споживання червоного м'яса обмежене, низка проспективних досліджень виявила значне (на 45–50 %) зниження ризику розвитку когнітивних розладів [29]. Оскільки в багатьох дослідженнях було переконливо продемонстровано позитивний вплив такої дієти на зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема й у пацієнтів з цукровим діабетом, цілком імовірно, що модифікація харчових звичок з метою їх наближення до середземноморської дієти може сприяти і профілактиці розвитку когнітивної дисфункції.

Іншим неспецифічним, але дуже важливим напрямом профілактики когнітивних розладів є збільшення фізичної активності,

що поза сумнівом, позитивно впливає на попередження багатьох серцево-судинних захворювань і загальної смертності в цілому. Показано, що фізичні навантаження помірної та сильної інтенсивності сприяють поліпшенню когнітивних функцій і уповільненню їх зниження з плином часу [30]. Усталеною є думка, що найважливішим компонентом успішної терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та попередження розвитку у них серцево-судинних захворювань є дотримання так званого здорового способу життя, тобто збільшення фізичної активності, відмова від куріння, збалансоване харчування. Важливо підкреслити, що в останні роки накопичено чимало даних про те, що такий підхід здатний також значно зменшити ризик розвитку хвороби Альцгеймера, принаймні в загальній популяції. Так, недавно опубліковане лонгітудинальне дослідження, в якому було проаналізовано ризик розвитку хвороби Альцгеймера в 2 когортах – Chicago Health and Aging Project (1845 осіб) і Memory and Aging Project (920 осіб) показало, що дотримання 5 правил – а саме відмова від куріння, фізичне навантаження середньої і значної інтенсивності більше 150 хвилин на тиждень, середземноморська дієта, помірне споживання алкоголю (від 1 до 15 г етанолу на день для жінок і від 1 до 30 г на день для чоловіків), а також розв'язання когнітивних завдань особами похилого та старечого віку – зменшувало ризик розвитку хвороби Альцгеймера на 60 %, а дотримання 2–3 із цих рекомендацій – на 37 % в порівнянні з особами, які не дотримувалися цих рекомендацій або виконували тільки 1 з 5 рекомендацій [31].

Важливим для зниження ризику деменції є й підтримання нормальної маси тіла, про що зокрема свідчать нещодавно опубліковані дані тривалого проспективного дослідження English Longitudinal Study, що включало понад 6500 осіб старше 50 років, яких спостерігали протягом 11 років. Результати засвідчили значне зростання (на 31 %) ризику деменції з ожирінням (індекс маси тіла був вище 30 кг / м²) в порівнянні з особами з початково нормальною масою. Найбільш виражено ризик деменції зростав у жінок і за так званого центрального ожиріння, тобто переважному відкладенні жирової тканини в ділянці передньої черевної стінки

[32]. Значне зростання частоти деменції і хвороби Альцгеймера у людей, які зловживали їжею, що містить багато рафінованих вуглеводів, продемонстровано і в недавньому дослідженні у Франції [33].

З огляду на те, що більшість пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу мають надлишкову масу тіла й ожиріння, акцент у профілактиці когнітивних розладів на зниження маси тіла може бути найбільш доречним саме в цій категорії хворих. Утім дані про ожиріння як самостійний фактор ризику погіршення когнітивних функцій і розвитку деменції є досить суперечливими. У нещодавно опублікованому дослідженні, що включало більше півмільйона жителів Великої Британії, яких спостерігали протягом 8-річного періоду, було виявлено майже дворазове зростання ризику деменції в осіб зі зниженою масою тіла в порівнянні з таким ризиком у людей з нормальною масою. Більше того, ризик деменції знижувався при збільшенні ваги людей – на 19 % у осіб з надлишковою масою тіла і на 22 % у людей з ожирінням в порівнянні з показником у людей з нормальною вагою [34].

Важливо окремо наголосити на взаємозв'язку між курінням і ризиком розвитку нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера і деменції, що був переконливо доведений у багатьох епідеміологічних і клінічних дослідженнях, і в експериментальних роботах, і в дослідженнях активності процесів нейродегенерації у людей.

Підсумовуючи сучасні знання в галузі епідеміології деменції і хвороби Альцгеймера і результати проведених клінічних досліджень, група провідних науковців у цій галузі, об'єднана в рамках проекту Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care, 2017 року виділила 9 факторів, що піддаються модифікації, вплив на які потенційно може значно знизити ризик розвитку деменції, а 2020 року цей список був доповнений ще 3 факторами і розділений залежно від впливу в різні вікові періоди життя. Цими факторами ризику розвитку деменції і хвороби Альцгеймера є: в ранньому віці (до 45 років) – низький рівень освіти; у осіб середнього віку (45–65 років) – зниження слуху, травматичні ушкодження головного мозку, артеріальна гіпертензія,

зловживання алкоголем і ожиріння; і в осіб похилого віку (старше 65 років) – куріння, депресія, соціальна ізоляція, низька фізична активність і цукровий діабет. Корекція цих факторів може призвести до зниження ризику розвитку деменції на 40 % [35]. Слід звернути увагу на той факт, що багато з зазначених факторів ризику більшою мірою характерні й яскравіше виражені в країнах з низьким і середнім рівнем соціально-економічного розвитку (приміром, забруднення повітря, погана освіта), що й визначає фіксоване останніми роками значніше зростання захворюваності та поширеності деменції саме в цих країнах (до яких, на жаль, наразі належить і Україна). Також варто звернути увагу на те, що багато з перерахованих факторів (соціальна ізоляція, низька фізична активність і деякі інші) стають особливо актуальними під час глобальних пандемій, як, наприклад, під час пандемії коронавірусної інфекції COVID-19. Виходячи із значущості виявлених чинників, експертна група сформулювала такі рекомендації з профілактики деменції і хвороби Альцгеймера: підтримання артеріального тиску нижче 130 мм рт.ст., причому антигіпертензивну терапію за потреби слід починати якомога раніше; боротьба з забрудненням повітря і курінням, зокрема й з пасивним курінням; упередження втрати слуху й активна корекція його порушень за допомогою відповідних слухових апаратів; обмеження у вживанні алкоголю; розширення фізичної активності, зокрема в осіб середнього віку і старших людей; профілактика ожиріння; профілактика цукрового діабету; попередження травм головного мозку; доступність початкової та середньої освіти (саме краща освіта формує когнітивний резерв, який «захищає» від деменції в майбутньому). Асоціація з вивчення хвороби Альцгеймера саме проводить 2-річне дослідження US POINTER STUDY, в якому вивчають вплив модифікації багатьох чинників на ризик розвитку деменції у літніх людей.

В іншому недавно опублікованому метааналізі Yu та співавт. (2020), зіставивши дані 395 досліджень, виявили фактори ризику хвороби Альцгеймера й виділили 10 з них, які відповідають найвищому рівню доказовості (клас I, рівень A) [36]. Першим з цих факторів є цукровий діабет, далі йдуть: підвищення рівня

гомоцистеїну в крові, надлишкова маса тіла, низький рівень освіти, артеріальна гіпертензія в середньому віці, ортостатична гіпотензія, травми головного мозку, низька когнітивна активність, стреси і депресія. На нашу думку, важливо підкреслити, що цей список включає не тільки власне цукровий діабет, а ще й низку факторів, які дуже часто властиві пацієнтам з діабетом, а саме артеріальну гіпертензію, ортостатичну гіпотензію (як прояв кардіоваскулярної автономної нейропатії), депресію. Це робить проблему взаємозв'язку цукрового діабету і деменції ще більш актуальною.

Цікаві результати показали лонгітудинальні дослідження, в яких зіставляли когнітивні функції у людей залежно від тривалості сну. Тривале спостереження (4–8 років) над 2 великими когортами людей у Великій Британії і Китаї (понад 10 тисяч осіб у кожній) показало більш різке зниження когнітивних функцій у осіб, які спали менше 4 годин на добу, а також у людей, тривалість сну яких становила 10 годин і більше, у порівнянні з особами, які спали 7 годин на добу, тобто відзначалася так звана U-подібна крива взаємозв'язку між когнітивною функцією і тривалістю сну [32]. Аналізуючи ці результати, автори (Leng, Yaffe, 2020) підкреслюють: зрозуміло, що скорочення тривалості сну може призводити до прискорення нейродегенеративних процесів у головному мозку, надмірного накопичення амілоїду і білка тау, активації неспецифічного запалення та ендотеліальної дисфункції; натомість механізми, які могли б приводити до погіршення когнітивних функцій за тривалішого сну, залишаються нез'ясованими [37].

Як відомо, останніми роками в науковій і медичній літературі дуже активно обговорюють питання про роль недостатності вітаміну D в розвитку багатьох захворювань, зокрема й ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом. У недавньому проспективному дослідженні, що включало близько 2 тисяч осіб віком понад 65 років, яких спостерігали протягом 5,8 року, було виявлено взаємозв'язок між високим рівнем споживання вітаміну D і зниженням ризику деменції [38]. Утім питання про ефективність прийому вітаміну D для профілактики деменції потребує подальших досліджень.

Доволі спірним питанням у науковій літературі є існування препаратів з так званими

«нейропротекторними» властивостями, тобто таких, що безпосередньо впливають на метаболізм нейронів і підвищують їхню стійкість до низки патологічних факторів, зокрема до впливу гіпоксії. Припущення щодо такої дії приписували багатьом різним препаратам. Однак, щоб стверджувати про наявність чи відсутність будь-яких нейропротекторних властивостей, зрозуміло, слід провести відповідні експериментальні й клінічні випробування, заплановані з позицій доказової медицини, тобто з групою пацієнтів, які отримуватимуть плацебо, в режимі подвійного сліпого рандомізованого дослідження.

Отже наявні на сьогодні дані не дають достатніх підстав говорити про можливість використання будь-яких цукрознижувальних препаратів як засобів профілактики або лікування когнітивної дисфункції. Утім, навіть коли ці препарати не справляють вираженого позитивного впливу на когнітивну сферу у осіб, які не хворіють на цукровий діабет, цукрознижувальні засоби слід застосовувати для лікування хворих з діабетом, виходячи з їхньої основної цукрознижувальної дії. Тому, в разі якщо буде показано навіть незначний позитивний вплив будь-якого з цукрознижувальних препаратів на когнітивні функції, ці дані стануть безперечною додатковою перевагою, яку слід буде враховувати, обираючи між різними варіантами цукрознижувальної терапії, особливо у осіб з діабетом похилого та старечого віку.

Говорячи в цілому про можливості профілактики та лікування когнітивної дисфункції у осіб з цукровим діабетом, слід підкреслити особливу складність такого завдання. Щоб досягти поліпшення когнітивних параметрів у осіб з деменцією або навіть з синдромом помірних когнітивних порушень, потрібні препарати з потужним впливом саме на ці процеси, а таких препаратів наразі не розроблено. З іншого боку, вивчаючи можливість попереджувати когнітивні розлади у осіб з цукровим діабетом, слід виділити групи пацієнтів, які більше за інших схильні до розвитку цих порушень. Разом із тим, як ми зазначали вище, аналізуючи результати нейровізуалізаційних досліджень, ми не маємо наразі жодних чітких маркерів, які свідчать про підвищений ризик розвитку когнітивної дисфункції у певної категорії хворих, і це істотно ускладнює завдання будь-яких профілактичних досліджень цього напрямку.

Література

- Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969-977.
- Carmichael OT, Neiberg RH, Dutton GR, et al. Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):e4778-4791.
- Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged 65 years with diabetes. *Neurology.* 2017;89(18):1877-1885.
- Scherrer JF, Salas J, Floyd JS, et al. Metformin and Sulfonylurea Use and Risk of Incident Dementia. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1444-1456.
- Lu CH, Yang CY, Li CY, et al. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: a population-based longitudinal study. *Diabetologia.* 2018;61(3):562-573.
- McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):e000563. doi: 10.1136/bmj-drc-2018-000563. eCollection
- Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia.* 1996;39(11):1392-1397.
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999;53(9):1937-1942.
- Zhou JB, Tang X, Han M, et al. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. *Metabolism.* 2020;109:154265. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154265.
- Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. *Diabetes Care.* 2020;43(11):2691-2701.
- Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al. Effect of Linagliptin on Cognitive Performance in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiorenal Comorbidities: The CARMELINA Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1930-1938.
- Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al. Effects of linagliptin vs glimepiride on cognitive performance in type 2 diabetes: results of the randomised double-blind, active-controlled CAROLINA-COGNITION study. *Diabetologia.* 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05393-8. Online ahead of print.
- Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial *Lancet Neurol.* 2020;19(7):582-590.
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2012;69(1):29-38.
- Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1099-1109.
- Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, et al. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. *J Neurol.* 2018;265(7):1497-1510.
- 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.
- Salas J, Morley JE, Scherrer JF, et al. Risk of incident dementia following metformin initiation compared with noninitiation or delay of antidiabetic medication therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29(6):623-634.
- Vadini F, Simeone PG, Boccataonda A, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(6):1254-1263.
- 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.
- Rapp SR, Gaussoin SA, Sachs BC, et al. Effects of intensive versus standard blood pressure control on domain-specific cognitive function: a substudy of the SPRINT randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):899-907.
- Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2020;323(19):1934-1944.
- Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc.* 2013;88(11):1213-1221.
- Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(30):e11304. doi: 10.1097/MD.00000000000011304.
- Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology.* 2020;54(3):214-226.
- Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Statin Use, and Dementia in Patients followed in German General Practices. *Alzheimers Dis.* 2021;79(1):37-46.
- 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.
- Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. *Neurology.* 2020;95(3):e320-e331.
- Keenan TD, Agrón E, Mares JA, et al. Adherence to a Mediterranean diet and cognitive function in the Age-Related Eye Disease Studies 1 & 2. *Alzheimers Dement.* 2020;16(6):831-842.
- Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1242-1251.
- Dhana K, Evans DA, Rajan KB, et al. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies. *Neurology.* 2020;95(4):e374-e383.
- Ma Y, Ajnakina O, Steptoe A, Cadar D. Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. *Int J Epidemiol.* 2020; 49(4):1353-1365.
- Gentreau M, Chuy V, Féart C, et al. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. *Alzheimers Dement.* 2020;16(7):1043-1053.
- Cao Z, Xu C, Yang H, et al. Associations of BMI and Serum Urate with Developing Dementia: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12):dgaa638. doi: 10.1210/clinem/dgaa638.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-446.
- Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1201-1209.
- Leng Y, Yaffe K. Sleep Duration and Cognitive Aging—Beyond a U-Shaped Association. *JAMA Netw Open.* 2020;3(9):e2014008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14008.
- Zhao C, Tsapanou A, Manly J, et al. Vitamin D intake is associated with dementia risk in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). *Alzheimers Dement.* 2020;16(10):1393-1401.

Possibilities of prevention and treatment of cognitive dysfunction in people with diabetes

B. Mankovsky

Abstract

Key issue in diabetology is the prevention of the development of diabetes complications, in particular cognitive impairment and dementia. For scientists who study diabetes, it is natural to want to study first the role of glycemic control as a powerful tool in prevention of complications. However, until now, unfortunately, no one has provided any convincing data about the possible positive effect of intensive glycemic control, compensation of diabetes on the state of cognitive functions. Therefore, data available today do not provide sufficient grounds to talk about the possibility of using any sugar-lowering medications as means of prevention or treatment of cognitive dysfunction. However, even when these medications do not have a pronounced positive effect on the cognitive dysfunction in people who do not have diabetes, hypoglycemic agents should be used for the treatment of patients with diabetes, based on their hypoglycemic effect. Therefore, if even a slight positive effect of any of the hypoglycemic medications on cognitive functions is shown, these data will be an indisputable additional advantage that should be taken into account when choosing between different options of hypoglycemic therapy, especially in elderly and senile patients with diabetes.

Key words: diabetes complications, cognitive impairment, dementia, prevention, treatment, hypoglycemic therapy.