

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Л. В. Никонова¹, С. В. Тишковский¹, О. Н. Мартинкевич²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь



Актуальность изучения когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом (СД) для практикующих врачей обусловлена тем, что, согласно сведениям ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 537 млн пациентов с СД, по неутешительным прогнозам, к 2045 г. их количество возрастет до 784 млн человек. По эпидемиологическим данным, в настоящее время в мире около 40 млн человек страдают деменцией и когнитивной дисфункцией. СД относится к наиболее распространенной группе заболеваний, вызывающих физиологические и патологические изменения в сосудах головного мозга, что приводит к развитию когнитивных нарушений. Данная тема недостаточно изучена. В современной литературе имеются противоречивые сведения по этому вопросу, что вызывает необходимость провести анализ факторов риска и особенностей когнитивных дисфункций при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, когнитивные нарушения, деменция, диабетическая энцефалопатия.

Для цитирования: Никонова, Л. В. Механизм развития когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. Н. Мартинкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2024. Т. 22, № 4. С. 299-303. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-4-299-303>.

Введение

Анализ разных научных представлений о когнитивных нарушениях (КН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) показывает, что по мере развития заболевания у них увеличивается риск развития когнитивной дисфункции, это подтверждено многочисленными исследованиями [1]. Благодаря появлению современных методов лечения и контроля углеводного обмена, растет продолжительность жизни пациентов с диабетом. Это приводит к тому, что с возрастом риск хронических осложнений повышается, в том числе, и КН.

Влияние СД на КН подтверждают многие исследования и метаанализы, проведенные в странах Европы, Азии и Америки.

КН при СД имеют сложный механизм развития, включающий дисфункцию инсулиновых рецепторов, активацию повреждения митохондрий нейронов гиппокампа, изменения сосудистой стенки, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, окислительный стресс и другие [2].

Под когнитивными функциями обычно понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира [2, 3]. Согласно международным рекомендациям по диагностике психических расстройств (Diagnostic and statistical manual of mental diseases – DSM-V) [4], к когнитивным расстройствам относится снижение одной или нескольких высших мозговых функций, обеспечивающих процессы восприятия, сохранения, преобразования и передачи информации (память, речь, внимание, социальный интеллект и др.) [3, 4].

КН наблюдаются во всех возрастных группах пациентов с СД. Они начинают развиваться еще в стадии предиабета, далее скорость развития превышает нормальное когнитивное старение мозга на 50% [5].

Клинические проявления КН: разного рода расстройства когнитивной сферы, затрудняющие не только взаимодействие с лечащим врачом (нарушенная комплаентность и некорректное выполнение врачебных рекомендаций), но и снижение работоспособности, эффективности выполнения служебных обязанностей, а также эмоционально-личностные изменения.

Наиболее частыми причинами КН считают нейродегенеративную патологию (болезнь Альцгеймера до 60% случаев), заболевания сердечно-сосудистой системы (до 20%), а также СД [6, 7].

Влияние СД на когнитивные функции не вызывает сомнений. Так, в исследованиях, проведенных в разных странах мира, показано повышение риска когнитивных нарушений на 60% у пациентов с СД по сравнению с лицами без диабета [8]. Отмечено, что СД 2 типа увеличивает риск развития КН на 50%, это проявляется снижением внимания, скорости освоения двигательных навыков, нарушением вербальной памяти.

Для пациентов с СД 1 типа наиболее характерно снижение скорости и гибкости мышления, что препятствует освоению новых навыков и обучению. При СД 1 типа чаще встречается нарушение скорости обработки информации, зрительной и вербальной памяти, а также двигательной функции. При нейровизуализации были получены данные о снижении объема гиппокампа у пациентов с СД 1 типа, это говорит о высоком риске развития КН [9].

Многие авторы указывают на то, что нарушение углеводного обмена ассоциируется с риском развития когнитивных расстройств [10, 11].

В ряде исследований продемонстрирована более важная роль инсулинорезистентности (ИР) в развитии КН, чем высокого уровня глюкозы крови [12, 13]. Метаболический синдром – также фактор риска развития КН [14, 15].

Основным в патогенезе когнитивных расстройств при СД считают дисфункцию инсулиновых рецепторов, они располагаются в теле нейронов и в синаптических окончаниях в области гиппокампа, который играет ключевую роль в формировании памяти [16]. В головном мозге инсулин непосредственно влияет на передачу сигналов в гиппокампе, увеличивая экспрессию рецепторов N-метил-D-аспартата и регулирует концентрацию нейротрансмиттеров: адреналина, норадреналина, ацетилхолина, а также способствует накоплению γ -аминомасляной кислоты на постсинаптической мембране, что в свою очередь влияет на улучшение обучаемости и формирования памяти [16].

Кроме того, инсулин поддерживает функцию митохондрий, предотвращая повреждение и гибель нейронов.

Многие авторы указывают на роль цитокинов при формировании КН у пациентов с СД. Считают, что увеличение экспрессии интерлейкинов 6 и 1 α , а также ядерного фактора κ B способствует развитию когнитивной дисфункции [17].

Важное значение в патогенезе КН при СД имеет окислительный стресс. При окислительном стрессе происходит накопление активных форм кислорода в нейронах головного мозга, что усиливает воспаление и способствует прогрессированию нейродеградации [18]. К накоплению активных форм кислорода приводит еще и повышение уровня фактора некроза опухоли, который ингибирует передачу сигналов инсулина, что опять же способствует развитию КН [20].

Следующее звено в патогенезе когнитивной дисфункции при СД – гемореологические нарушения. В данном случае речь идет прежде всего о диабетической микро- и макроангиопатии.

В исследовании, проведенном в ФГБНУ «Научный центр неврологии», продемонстрировано раннее развитие хронических цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СД 2 типа, в основе которого лежали гемореологические изменения, изменения сосудистой стенки, а также ускорение прогрессирования атеросклероза [21].

Следующий важный вопрос, который активно обсуждается в научных публикациях, – влияние гликемии, длительности заболевания и компенсации углеводного обмена на формирование КН при СД. Большинство авторов сходятся во мнении о том, что при СД 1 типа уровень гликемии и длительность СД имеют важное значение. В исследованиях DCCT (Diabetes Control and Complications Cohort) и EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) у лиц с высоким уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) (>8,8%) наблюдалось умеренное снижение скорости движений

и психомоторных доменов по сравнению с пациентами, у которых уровень HbA1c был более низким (<7,4%) [22]. Среди детей степень выраженности когнитивных нарушений выше у тех, кому диагноз был поставлен в возрасте до 7 лет [15].

Что же касается СД 2 типа, здесь мнения ученых весьма противоречивы. Некоторые авторы указывают на то, что КН могут быть ранними осложнениями СД 2 типа у лиц с длительной декомпенсацией углеводного обмена [23, 24]. Высокий уровень глюкозы оказывает токсическое действие на нейроны головного мозга через несколько механизмов. Прежде всего осмотические повреждения и окислительный стресс, вызванные гипергликемией, стимулируют процесс повреждения нейронов. Кроме того, поддержание высокого уровня глюкозы приводит к усиленному образованию особых продуктов гликозилирования – Advanced Glycation End products (AGEs), которые токсичны для нейронов. Установлено, что пациенты, страдающие СД 2 типа и деменцией, обладают повышенными уровнями AGEs по сравнению с пациентами с деменцией без СД 2 типа. Имеется мнение, что AGEs окисляются свободными радикалами и это приводит к дезорганизации нейронных сетей [25].

Влияние гипергликемии на микроциркуляторное русло и нейроны представлено на рисунке [26].

Гипергликемия ассоциирована с изменениями настроения, в частности, отмечается дисфория и повышение уровня тревоги. Высокие уровни гликемии оказывают негативное влияние на когнитивные процессы, это, возможно, опосредовано структурными изменениями областей мозга, связанных с обучением [27].

Следующий фактор возникновения КН – гипогликемия. В 2009 г. проведено когортное исследование 16 667 чел. с СД 2 типа, сведения об эпизодах гипогликемии которых были собраны из выписок больничных карт. Установлено, что пациенты с гипогликемией в анамнезе имели повышенный риск развития деменции. Причем



Рисунок – Схема влияния гипергликемии на микроциркуляторное русло и нейроны

Figure – Scheme of the effect of hyperglycemia on the microvasculature and neurons

у тех пациентов, которые перенесли три и более тяжелых гипогликемических эпизода в течение жизни, частота развития деменции оказалась в 2 раза выше [28]. Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии, потребовавших госпитализации или обращения за неотложной помощью, существенно повышает риск развития деменции: при одном эпизоде риск повышается в 1,4 раза, при многократных – в 2,4 раза. Абсолютный риск деменции после тяжелого эпизода гипогликемии увеличивается на 2,4% в год [25, 29].

Особое внимание следует обратить на гипогликемию, возникающую на фоне приема сахароснижающих препаратов. Такой вариант гипогликемии рассматривают как один из важнейших факторов, способствующих снижению когнитивных функций – внимания и скорости психомоторных процессов. Неблагоприятное воздействие гипогликемии связывают с гибелью нейронов, особенно в зоне гиппокампа, а также с активацией свертывающих систем крови (за счет повышения агрегации тромбоцитов и формирования фибриногена) и ишемии [29]. Повреждающее действие гипогликемии наиболее выражено у пожилых пациентов в силу более низкого когнитивного резерва.

Что касается влияния ИР, как одного из ведущих факторов в патогенезе СД 2 типа, на когнитивные функции мозга, то мнения ученых весьма противоречивы. Однако в некоторых публикациях отмечалось, что в нейронах головного мозга при болезни Альцгеймера развивается ИР [30].

Литература

- Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies / W. Bai [et al.] // *Age Ageing*. – 2022. – Vol. 51, № 8. – afac173. – doi: 10.1093/ageing/afac173.
- Lezak, M. D. *Neuropsychology assessment* / M. D. Lezak. – 3rd ed. – New York : University Press, 1995. – 1026 p.
- Захаров, В. В. Когнитивные нарушения в неврологической практике / В. В. Захаров // *Трудный пациент*. – 2005. – Т. 3, № 5. – С. 4-9. – edn: OCSFKZ.
- Nuckols, C. C. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : DSM-5* / C. C. Nuckols. – 5th ed. – Philadelphia : American Psychiatric Association, 2013. – 947 p.
- Антонова, К. В. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом. Роль кобаламина / К. В. Антонова, М. М. Танашян // *Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение*. – 2022. – Т. 11, № 4 (41). – С. 60-69. – doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-4-60-69. – edn: ZQSFTY.
- The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis / M. Prince [et al.] // *Alzheimers Dement*. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 63-75.e2. – doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
- Rizzi, L. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types / L. Rizzi, I. Rosset, M. Roriz-Cruz // *Biomed. Res. Int*. – 2014. – Vol. 2014. – Art. 908915. – doi: 10.1155/2014/908915.
- Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia / S. Chatterjee [et al.] // *Diabetes Care*. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 300-307. – doi: 10.2337/dc15-1588.
- Rdzak, G. M. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? / G. M. Rdzak, O. Abdelghany // *Pharmacotherapy*. – 2014. – Т. 34, № 12. – P. 1317-1323. – doi: 10.1002/phar.1494.
- Когнитивная дисфункция у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями и нарушениями углеводного обмена / М. М. Танашян [и др.] // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2017. – Т. 26, № 5. – С. 25-30. – edn: ZVLJKX.
- Glucose levels and risk of dementia / P. K. Crane [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2013. – Vol. 369, № 6. – P. 540-548. – doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
- Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study / T. Ohara [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, № 12. – P. 1126-1134. – doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f0435.
- Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals / M. G. Dik [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, № 10. – P. 2655-2660. – doi: 10.2337/dc06-1190.
- Танашян, М. М. Цереброваскулярная патология и метаболический синдром : монография / М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова. – Москва : ООО «АСТ 345», 2019. – 376 с. – doi: 10.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370. – edn: SBMYLF.
- Diabetes and cognitive impairment / L. A. Zilliox [et al.] // *Curr. Diab. Rep*. – 2016. – Vol. 16, № 9. – Art. 87. – doi: 10.1007/s11892-016-0775-x.
- Лунова, И. Е. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом / И. Е. Лунова, Н. А. Супонева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2022. – Т. 18, № 10. – С. 38-44. – doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44. – edn: SOVHVQ.

Развитие ИР в нейронах мозга объясняют повышенной продукцией нейротоксина амилоидом. Нейротоксины способствуют окислительному стрессу, гиперфосфорилированию Тау-протеинов, уменьшают пластичность синапсов и нарушают трансдукцию сигналов, что в свою очередь и приводит к ИР [26].

Для практикующего врача имеет важное значение влияние коррекции углеводного обмена на состояние когнитивных функций.

При СД 2 типа не получено убедительных доказательств влияния нормализации уровня гликемии на течение когнитивной дисфункции [16]. При СД 1 типа установлена прямая коррелятивная связь между инсулинотерапией и улучшением когнитивных функций [15].

Объясняется это тем, что инсулин уменьшает накопление внутриклеточного амилоида, способствует гипофосфорилированию Тау-протеина и стабилизирует микротрубочки у пациентов с СД 1 типа [16], тем самым препятствуя развитию дегенеративных изменений в веществе головного мозга.

Заключение

Анализ литературы показал важное значение научных исследований и широкий интерес клиницистов к проблеме КН при СД. Приоритетными направлениями в работе практикующего врача должно быть раннее выявление и лечение когнитивных расстройств, стойкая компенсация углеводного обмена, профилактика факторов риска СД и КН.

17. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline / J. M. Gaspar [et al.] // *ACS Chem. Neurosci.* – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 131-142. – doi: 10.1021/acscchemneuro.5b00240.
 18. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity / J. Choi [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2014. – Vol. 1, № 8. – P. 589-604. – doi: 10.1002/acn3.86.
 19. Антонова, К. В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете 2 типа: патогенетические факторы и варианты течения : диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук : Д 001.006.01 / К. В. Антонова. – Москва : ФГБНУ Научный центр неврологии, 2020. – 278 л. – edn: АСТХНИ.
 20. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin / E. M. Moore [et al.] // *Diabetes Care.* – 2013. – Vol. 36, № 10. – P. 2981-2987. – doi: 10.2337/dc13-0229.
 21. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study / L. Baroni [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 70, № 2. – P. 443-453. – doi: 10.3233/JAD-190249.
 22. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function / A. M. Jacobson [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356, № 18. – P. 1842-1852. – doi: 10.1056/NEJMoa066397.
 23. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women / K. Yaffe [et al.] // *Neurology.* – 2004. – Vol. 63, № 4. – P. 658-663. – doi: 10.1212/01.wnl.0000134666.64593.ba.
 24. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus / E. Van den Berg [et al.] // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 58-65. – doi: 10.1007/s00125-009-1571-9.
 25. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов / О. Д. Остроумова [и др.] // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 307-318. – doi: 10.14341/DM9660. – edn: VJNTYI.
 26. Мохорт, Т. В. Когнитивная функция и сахарный диабет: что должен знать клиницист? / Т. В. Мохорт // *Медицинские новости.* – 2018. – № 10 (289). – С. 13-20. – edn: YOFIUH.
 27. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure / L. Kerti [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 81, № 20. – P. 1746-1752. – doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee.
 28. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus / R. A. Whitmer [et al.] // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 15. – P. 1565-1572. – doi: 10.1001/jama.2009.460.
 29. Васенина, Е. Е. Когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* – 2016. – Т. 29, № 3. – С. 40-47. – edn: XSIIUH.
 30. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline / K. Talbot [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 4. – P. 1316-1338. – doi: 10.1172/JCI59903.
- References**
1. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, Jackson T, Sha S, Xiang YT. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age Ageing.* 2022;51(8):afac173. doi:10.1093/ageing/afac173.
 2. Lezak MD. *Neuropsychology assessment.* 3th ed. New York: Oxford University Press; 1995. 1026 p.
 3. Zaharov VV. Kognitivnye narusheniya v nevrologicheskoy praktike. *Trudnyj pacient* [Difficult patient]. 2005;3(5):4-9. edn: OCSFKZ. (Russian).
 4. Nuckols CC. *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.* 5th ed. Philadelphia: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
 5. Antonova KV, Tanashyan MM. Cognitive impairment among patients with diabetes. Role of cobalamin. *Jendokrinologija. Novosti. Mnenija. Obuchenie* [Endocrinology. News. Opinions. Training]. 2022;11(4(41)):60-69. doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-4-60-69. edn: ZQSFTY. (Russian).
 6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2. doi: 10.1016/j.jalz.2012.11.007.
 7. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimers and vascular types. *Biomed Res Int.* 2014;2014:908915. doi: 10.1155/2014/908915.
 8. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, Beiser A, Borenstein AR, Crane PK, Haan M, Hassing LB, Hayden KM, Kiyohara Y, Larson EB, Li CY, Ninomiya T, Ohara T, Peters R, Russ TC, Seshadri S, Strand BH, Walker R, Xu W, Huxley RR. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. *Diabetes Care.* 2016;39(2):300-307. doi: 10.2337/dc15-1588.
 9. Rdzak GM, Abdelghany O. Does insulin therapy for type 1 diabetes mellitus protect against Alzheimer's disease? *Pharmacotherapy.* 2014;34(12):1317-1323. doi: 10.1002/phar.1494.
 10. Tanashyan MM, Lagoda OV, Antonova KV, Raskurazhev AA, Chatskaya AV. Cognitive dysfunction in patients with cerebrovascular disease and diabetes. *Klinicheskaja farmakologija i terapija.* 2017;26(5):25-30. edn: ZVLJKX. (Russian).
 11. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369(6):540-548. doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
 12. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology.* 2011;77(12):1126-1134. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822f0435.
 13. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Deeg DJ, Kok A, Yaffe K, Penninx BW. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2655-2660. doi: 10.2337/dc06-1190.
 14. Tanashjan MM, Lagoda OV, Antonova KV. Cerebrovaskuljarnaja patologija i metabolicheskij sindrom. Moscow: AST 345; 2019. 376 p. doi: 10.33901/978-5-6041430-2-5-2019-1-370. edn: SBMYLF. (Russian).
 15. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and Cognitive Impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16(9):87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x.
 16. Luneva IE, Suponeva NA. Cognitive disorders in people with diabetes mellitus. *Jefferktivnaja farmakoterapija* [Effective Pharmacotherapy]. 2022;18(10):38-44. doi: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-38-44. edn: SOVHVQ. (Russian).
 17. Gaspar JM, Baptista FI, Macedo MP, Ambrósio AF. Inside the diabetic brain: role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem Neurosci.* 2016;7(2):131-142. doi: 10.1021/acscchemneuro.5b00240.

18. Choi J, Chandrasekaran K, Demarest TG, Kristian T, Xu S, Vijaykumar K, Dsouza KG, Qi NR, Yarowsky PJ, Gallipoli R, Koch LG, Fiskum GM, Britton SL, Russell JW. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(8):589-604. doi: 10.1002/acn3.86.
19. Antonova KV. Cerebrovaskuljarnaja patologija pri saharanom diabete 2 tipa: patogeneticheskie faktory i varianty techenija [dissertation]. Moscow (Russia): Research Center of Neurology; 2020. 278 l. edn: ACTXHI. (Russian).
20. Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, Woodward M, Boundy K, Ellis KA, Bush AI, Faux NG, Martins R, Szoeki C, Rowe Ch, Watters DA. 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.
21. Baroni L, Bonetto Ch, Rizzo G, Bertola C, Caberlotto L, Bazzera G. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(2):443-453. doi: 10.3233/JAD-190249.
22. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1842-1852. doi: 10.1056/NEJMoa066397.
23. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, Davidowitz N, Barrett-Connor E, Krueger K. Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology*. 2004;63(4):658-663. doi: 10.1212/01.wnl.0000134666.64593.ba.
24. Van den Berg E, Reijmer YD, De Bresser J, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010;53(1):58-65. doi: 10.1007/s00125-009-1571-9.
25. Ostroumova OD, Surkova EV, Chih EV, Rebrova EV, Borisov MS. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Saharnyj diabet [Diabetes mellitus]*. 2018;21(4):307-318. doi: 10.14341/DM9660. edn: VJNTYI. (Russian).
26. Mokhort TV. Cognitive function and diabetes mellitus: what should know the clinician? *Meditinskie novosti [Medical news]*. 2018;(10(289)):13-20. edn: YOFIUH. (Russian).
27. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Flöel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*. 2013;81(20):1746-1752. doi: 10.1212/01.wnl.0000435561.00234.ee.
28. 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;301(15):1565-1572. doi: 10.1001/jama.2009.460.
29. Vasenina YeYe, Levin OS. Cognitive Impairment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Jeftivnaja farmakoterapija. Jendokrinologija [Effective pharmacotherapy. Endocrinology]*. 2016;29(3):40-47. edn: XSIIUH. (Russian).
30. Talbot K, Wang HY, Kazi H, Han LY, Bakshi KP, Stucky A, Fuino RL, Kawaguchi KR, Samoyedny AJ, Wilson RS, Arvanitakis Z, Schneider JA, Wolf BA, Bennett DA, Trojanowski JQ, Arnold SE. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimers disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1316-1338. doi: 10.1172/JCI59903.

MECHANISM OF DEVELOPMENT OF COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

L. V. Nikonova¹, S. V. Tishkovskiy¹, O. N. Martinkevich²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

The importance of studying cognitive impairment in patients with diabetes mellitus (DM) for practicing physicians is explained by the fact that, according to WHO, in 2022 there were 537 million patients with DM in the world and, according to disappointing forecasts, by 2045 their number will increase to 784 million people. As evidenced by epidemiological data, currently about 40 million people in the world suffer from dementia and cognitive dysfunction. Diabetes belongs to the most common group of diseases that causes physiological and pathological changes in the blood vessels of the brain, which leads to the development of cognitive impairment. However, this topic is insufficiently studied. In modern literature there is conflicting information on the discussed issue, which necessitates an analysis of risk factors and characteristics of cognitive dysfunction in diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, insulin resistance, cognitive impairment, dementia, diabetic encephalopathy.

For citation: Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Martinkevich ON. Mechanism of development of cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2024;22(4):299-303. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2024-22-4-299-303>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

*Никонова Лола Васильевна / Nikonova Lola, e-mail: lola.nikonova.58@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1973-5093

Тишковский Сергей Владимирович / Tishkovskiy Sergey, ORCID: 0000-0002-6970-276X

Мартинкевич Ольга Николаевна / Martinkevich Olga, ORCID: 0000-0001-9400-1204

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 12.02.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2024