

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ПОВ'ЯЗАНЕ З НИМ КОГНІТИВНЕ ПОРУШЕННЯ: МЕХАНІЗМИ, СИМПТОМИ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала Олена Харченко



Цукровий діабет (ЦД), хронічне метаболічне захворювання, що характеризується порушенням гомеостазу глюкози, є однією з основних проблем охорони здоров'я в усьому світі.

Хоча традиційні ускладнення ЦД, як-от ретинопатія, нефропатія й серцево-судинні хвороби, були детально вивчені, дедалі більше уваги приділяється впливу ЦД на когнітивну функцію та здоров'я мозку.

Когнітивне порушення, що визначається як зниження в одній чи кількох когнітивних сферах (увага, пам'ять, виконавчі функції, візуально-просторові здібності, мовлення), нині розглядається як поширене ускладнення ЦД 1-го та 2-го типів. Ступінь цих порушень може варіювати від незначних дефіцитів у певних когнітивних доменах до тяжких форм, зокрема судинної деменції чи хвороби Альцгеймера. Патофізіологія когнітивної дисфункції при діабеті є багатофакторною й охоплює прямий вплив хронічної гіперглікемії, порушення регуляції інсуліну, судинні патології та, ймовірно, інші механізми.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ, ЩО ЛЕЖИТЬ В ОСНОВІ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ У РАЗІ ЦД

• **Вплив гіперглікемії на головний мозок**

Хронічна гіперглікемія є одним із ключових чинників розвитку когнітивних порушень у разі ЦД (рис. 1). Вона індукує окислювальний стрес через утворення активних форм кисню, що призводить до пошкодження нейронів і когнітивних порушень. Гіперглікемія також прискорює утворення кінцевих продуктів глікування (AGEs), які спричиняють нейрозапалення й порушення інсулінового сигналіngu. Крім того, хронічна гіпоглікемія негативно впливає на церебральний кровотік і цілісність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), що може призвести до ендотеліальної дисфункції, зменшення церебральної перфузії та підвищеної проникності ГЕБ, яка дає нейротоксичним речовинам змогу проникати в мозок.

• **Роль інсулінорезистентності та дисрегуляції**

Інсулін виконує важливі нейромодульовальні функції в головному мозку, впливаючи на виживання нейронів, синаптичну пластичність і когнітивні процеси. У разі ЦД інсулінорезистентність і дисрегуляція порушують інсулінові сигнали в мозку, погіршуючи функціонування нейронів і когніцію, що призводить до зниження поглинання глюкози, підвищення окислювального стресу та порушення синаптичної пластичності. Хронічна гіперглікемія погіршує інсулінорезистентність через окислювальний стрес, запалення та накопичення AGEs. Порушення інсулінового сигналіngu при ЦД як 1-го, так і 2-го типу впливає на систему нейромедіаторів, енергетичний метаболізм у нейронах і нейрогенез.

• **Судинні чинники та цереброваскулярна патологія**

ЦД є чинником ризику виникнення цереброваскулярних захворювань, що впливають на когнітивну функцію. Інсулт здатен спричинити осередкове пошкодження нейронів і когнітивні порушення. Хворі на діабет також мають вищі ризики «німого» інфаркту мозку й ураження білої речовини, які можуть порушувати взаємозв'язки в мозку та посилювати когнітивну дисфункцію. Ендотеліальна дисфункція й порушення авторегуляції мозкового кровообігу на тлі ЦД зменшують доставку кисню й поживних речовин до мозку, що призводить до зниження вазореактивності та підвищеної вразливості до ішемічних ушкоджень. Окрім того, атеросклеротичні судинні

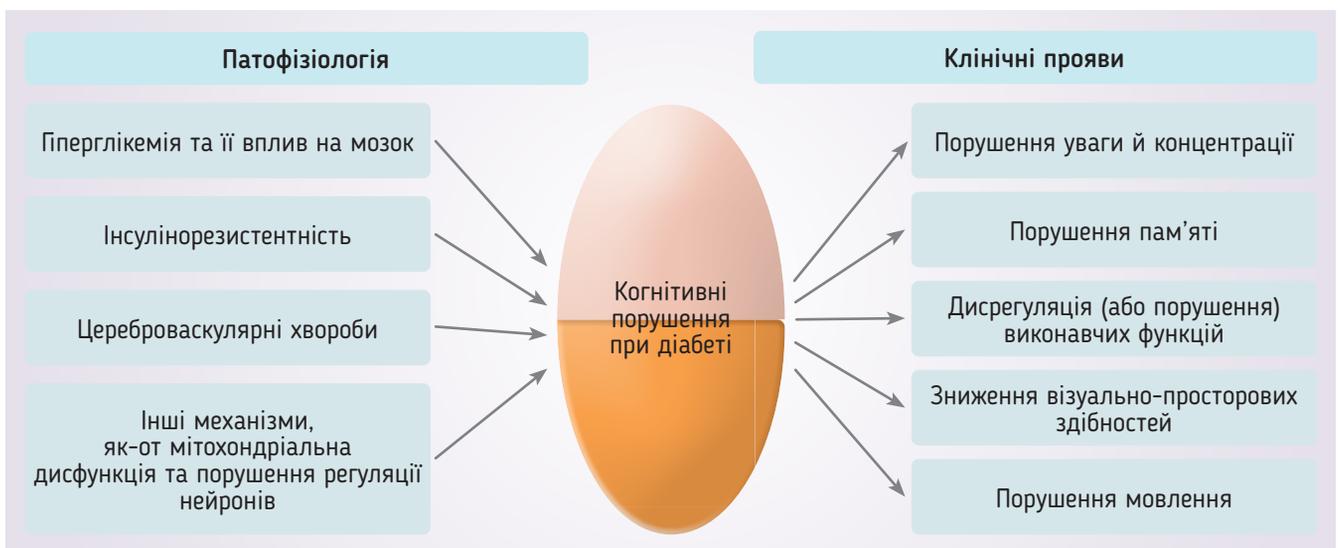


Рис. 1. Патофізіологія та клінічні прояви когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД

ураження зумовлюють церебральну гіперперфузію та мікросудинні ішемічні ушкодження, що посилюють когнітивний спад.

• **Інші можливі механізми**

Крім згаданих вище, в розвитку когнітивних порушень у разі ЦД можуть брати участь й інші механізми, як-от дисрегуляція нейромедіаторних систем, мітохондріальна дисфункція, порушення нейрогенезу та синаптичної пластичності, епігенетичні модифікації, а також супутні хвороби, оскільки ЦД часто поєднується з депресією, ожирінням, порушеннями сну й іншими станами, що можуть додатково посилювати когнітивні дефіцити спільними або адитивними механізмами.

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

• **Порушення уваги та концентрації**

Порушення уваги та концентрації – одна з найчастіших когнітивних проблем у хворих на ЦД. Вони можуть проявлятися як ускладнене підтримання сфокусованої уваги, підвищене відволікання й уповільнення оброблення інформації. Деякі дослідження показують порушення в компонентах розділеної та селективної уваги, що має значення для складних видів діяльності, які потребують одночасної роботи з декількома завданнями.

• **Порушення пам'яті**

Порушення пам'яті є важливим аспектом когнітивної дисфункції при ЦД й охоплюють як короткотривалу (оперативну), так і довготривалу пам'ять. Проблеми з короткотривалою пам'яттю можуть виявлятися у складнощах запам'ятовування інструкцій, імен, виконання багатокрокових

завдань. Порушення довготривалої пам'яті здатні ускладнювати відтворення минулих подій, набутих знань чи навичок, що безпосередньо впливає на рівень незалежності пацієнта. Деякі дослідження вказують на те, що різні типи пам'яті (епізодична, семантична) можуть бути порушені неоднаково; зокрема, в осіб із ЦД частіше страждає епізодична пам'ять.

• **Дисфункція виконавчих функцій**

Виконавчі функції, до яких належать процеси вищого порядку, часто порушуються при ЦД. Це виявляється у складнощах із плануванням, організацією, когнітивною гнучкістю, ухваленням рішень, судженням, гальмуванням і самоконтролем. Часто спостерігаються порушення в прийнятті рішень, оцінюванні ризиків і прогнозуванні наслідків дій. Порушення виконавчих функцій істотно ускладнює виконання складних завдань, вирішення проблем і вміння діяти цілеспрямовано, що може впливати на самоконтроль діабету, обов'язки та повсякденну активність.

• **Зниження візуально-просторових здібностей**

У хворих на ЦД можуть спостерігатися візуально-просторові порушення, що впливають на сприйняття, оброблення й маніпулювання візуальною та просторовою інформацією. Такі порушення виявляються як утруднення у візуальному сприйнятті (розпізнавання об'єктів), просторовій дезорієнтації (проблеми з навігацією, розуміння просторових відношень), конструктивна апраксія (тяжкість у копіюванні геометричних фігур або складанні конструкцій за зоровою підказкою). Такі порушення можуть ускладнювати виконання щоденних завдань, як-от керування автомобілем, читання мап,

інтерпретація діаграм і діяльність, що потребує візуально-моторної координації.

• Мовленнєві порушення

Мовленнєві порушення також відіграють важливу роль у хворих на ЦД. Вони можуть виявлятися у формі утруднень пошуку слів, порушень розуміння й порушень плинності мовлення. Такі дефіцити можуть впливати на ефективну комунікацію, розуміння складної інформації, самовираження, а отже, й на соціальну взаємодію, навчальну та професійну діяльність і загалом на якість життя.

ДІАГНОСТИКА, ОЦІНЮВАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

• Підходи до оцінювання когнітивної функції

Скринінгові тести для виявлення когнітивних порушень відіграють ключову роль у визначенні потреби в поглибленому обстеженні. Ці інструменти допомагають медикам завчасно виявити можливі проблеми та прийняти відповідні рішення. Серед найпоширеніших скринінгових тестів, що застосовуються при ЦД, – Монреальська шкала когнітивного оцінювання (MoCA), Коротка шкала оцінювання психічного статусу (MMSE), Когнітивна підшкала шкали оцінювання хвороби Альцгеймера (ADAS-Cog), а також Psychometrics and Cognitive Impairment Screening in Diabetes (рис. 2). Важливо пам'ятати, що скринінгові тести не є діагностичними інструментами. Якщо результати скринінгу вказують на можливі порушення, потрібне поглиблене нейропсихологічне тестування, така оцінка дає змогу розробити індивідуальні підходи до лікування та відстежувати динаміку когнітивного стану.

Методи нейровізуалізації, зокрема магнітно-резонансна (МРТ) та комп'ютерна томографія (КТ), дають змогу визначати як структурні, так і функціональні зміни мозку, пов'язані з когнітивними порушеннями. За їх допомогою виявляють макроструктурні зміни (атрофія, ураження білої речовини, інфаркт й інші патології), що можуть призводити до когнітивних дефіцитів. Функціональні методи (функціональна МРТ, позитронно-емісійна томографія, однофотонна емісійна КТ) дають інформацію про метаболізм й активність у різних ділянках мозку, висвітлюючи зміни в нейронних мережах, які пов'язані з когнітивною дисфункцією. Крім того, дифузійно-тензорна візуалізація (DTI) допомагає оцінювати цілісність провідних шляхів білої речовини, що відіграють важливу роль у міжнейронній комунікації.

При оцінюванні когнітивних порушень у хворих на ЦД важливо виключати інші можливі причини чи коморбідні стани. Зокрема, диференціювати можливі судинні когнітивні порушення, спричинені цереброваскулярною патологією, інсультом чи ураженням білої речовини внаслідок нейродегенеративних розладів (хвороба Альцгеймера, деменція з тільцями Леві), перевіряти вплив медикаментів з потенційними когнітивними побічними ефектами, а також розглядати метаболічні чинники, як-от гіпоглікемія, гіпотиреоз, дефіцит вітамінів. Такий комплексний підхід дає змогу точніше визначити характер і причини когнітивних порушень і підібрати оптимальне лікування.

СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ ТА ВЕДЕННЯ

• Глікемічний контроль

Інтенсивний глікемічний контроль завдяки змінам способу життя, пероральним гіпоглікемічним



Рис. 2. Методи оцінювання та діагностики когнітивних порушень у хворих на ЦД, а також стратегії лікування

препаратам та/або інсулінотерапії може поліпшити когнітивні функції й уповільнити темпи їх зниження (табл.). У дослідженнях Diabetes Control and Complications Trial і подальшому Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications було виявлено, що інтенсивний контроль глюкози у хворих на ЦД 1-го типу асоціювався з кращими результатами когнітивних тестів. У дослідженні Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes інтенсивне зниження рівня глюкози в крові в пацієнтів із ЦД 2-го типу супроводжувалося помірними когнітивними перевагами. При цьому важливо пам'ятати про ризик гіпоглікемії, оскільки повторювані епізоди низького рівня цукру в крові також несприятливо впливають на мозок.

• **Зміни способу життя**

Збалансоване та здорове харчування є невіддільною складовою контролю когнітивного спаду при ЦД. Раціони, багаті на фрукти, овочі, цільнозернові продукти, пісний білок і корисні жири, асоційовані з кращим когнітивним профілем і нижчим ризиком когнітивного спаду. Середземноморська дієта, що передбачає високий вміст рослинної їжі, оливкової олії та риби, демонструє потенціал у захисті здоров'я мозку. Деякі компоненти, наприклад ω_3 -жирні кислоти, також можуть поліпшувати когнітивні функції.

Регулярна фізична активність асоціюється з кращими когнітивними показниками та нижчим ризиком когнітивного спаду у хворих на ЦД. Вправи покращують контроль глікемії та чутливість до інсуліну, зменшують запалення, підвищують мозковий кровотік і стимулюють нейрогенез і пластичність мозку. Аеробні тренування довели свою ефективність щодо поліпшення виконавчих функцій, пам'яті та швидкості оброблення інформації. При розробленні програми тренувань слід ураховувати індивідуальні особливості пацієнта: вік, коморбідні стани, фізичні обмеження тощо.

• **Когнітивні тренування**

Програми когнітивних тренувань, що складаються зі структурованих вправ для поліпшення конкретних когнітивних сфер, доступні у форматі комп'ютерних платформ, мобільних застосунків або особистих занять. Останні дослідження свідчать про позитивний ефект таких утручань у хворих із ЦД та когнітивною дисфункцією, особливо якщо вони поєднані з корекцією способу життя й фармакотерапією.

• **Фармакологічні втручання**

На сьогодні не існує спеціальних лікарських засобів, схвалених Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування когнітивних порушень, зумовлених ЦД, проте можна говорити про низку перспективних препаратів. Інгібітори холінерастери, які застосовуються при хворобі Альцгеймера, продемонстрували чимало переваг у пацієнтів із ЦД та легкими когнітивними порушеннями. Деякі цукрознижувальні засоби, зокрема метформін й агоністи глюкагоноподібного пептиду-1, виявили потенційну нейрозахисну дію, але потребують додаткових досліджень. Серед антиоксидантів і нейрозахисних сполук досліджують ресвератрол, куркумін і ω_3 -жирні кислоти. Інші препарати, які впливають на специфічні механізми когнітивних порушень (інсулінорезистентність, запалення, судинні чинники), також перебувають на стадії вивчення.

• **Мультидисциплінарний підхід**

Оскільки когнітивні порушення при ЦД мають багатофакторну природу, ефективне лікування потребує командної, комплексної взаємодії різних спеціалістів: ендокринологів і терапевтів (контроль глікемії та ускладнень), неврологів і нейропсихологів (оцінювання й корекція когнітивних порушень), дієтологів і фахівців з фізичної реабілітації

ТАБЛИЦЯ. Підсумок стратегій лікування когнітивних порушень у хворих на діабет

Стратегія лікування	Опис
Глікемічний контроль	Оптимізація рівня глюкози крові через зміни способу життя, пероральні цукрознижувальні засоби та/або інсулін
Зміни способу життя	<i>Харчування:</i> раціон, багатий на фрукти, овочі, цільнозернові продукти, пісний білок і корисні жири; середземноморська дієта. <i>Фізична активність:</i> регулярні аеробні та силові вправи. <i>Практики «тіло – розум»:</i> тай-чи, йога тощо
Когнітивні тренування	Структуровані вправи (через комп'ютерні платформи чи мобільні застосунки) для поліпшення певних когнітивних доменів
Фармакологічні втручання	<i>Інгібітори холінерастери</i> (донепезил, ривастигмін) для покращення пам'яті й уваги. <i>Протидіабетичні препарати</i> (метформін, агоністи глюкагоноподібного пептиду-1) з потенційною нейрозахисною дією. <i>Антиоксиданти</i> (ресвератрол, куркумін, ω_3 -жирні кислоти) – потребують подальших досліджень
Мультидисциплінарний підхід	Командна робота ендокринологів, неврологів, дієтологів, психологів, фізіотерапевтів й інших фахівців
Раннє виявлення та втручання	Регулярний когнітивний скринінг і динамічне спостереження в межах рутинної діабетичної допомоги

(розроблення індивідуальних планів харчування та тренувань). Такий мультидисциплінарний підхід дає змогу контролювати когнітивні зміни, своєчасно корегувати лікування й надавати повноцінну підтримку пацієнтам і їхнім родинам.

ПРОФІЛАКТИКА Й ПЕРСПЕКТИВИ

• **Значення раннього виявлення та втручання**

Раннє виявлення та своєчасні втручання є вирішальними чинниками в запобіганні чи уповільненні когнітивних порушень у хворих на ЦД. Нерідко когнітивний дефіцит розвивається поступово та приховано, тому скринінг має велике значення. Вчасне виявлення дає змогу розпочати адекватне лікування, що може загальмувати або навіть частково відновити когнітивні функції, сприяти збереженню самостійності й покращенню якості життя.

• **Потенційні нейрозахисні стратегії**

Хоча лікування когнітивних порушень у разі ЦД здебільшого зосереджене на модифікації чинників ризику й симптоматичній терапії, великий інтерес викликають нейрозахисні підходи, деякі з яких наразі перебувають на стадії активних досліджень.

- **Покращення інсулінорезистентності й інсулінового сигналіngu.** У цьому напрямі досліджуються нові сенсibilізатори інсуліну, речовини, що поліпшують транспортування інсуліну через ГЕБ, та інтраназальні форми інсуліну, які дають змогу доставляти гормон безпосередньо до центральної нервової системи.
- **Протизапальні й антиоксидантні підходи,** де можуть бути корисними сполуки з яскраво вираженими протизапальними й антиоксидантними властивостями.
- **Модуляція епігенетичних механізмів.** Сучасні дані свідчать, що епігенетичні зрушення,

як-от метилювання ДНК, модифікації гістонів здатні впливати на експресію генів, залучених у процеси нейропластичності та виживання нейронів, тому речовини, здатні регулювати епігенетичні механізми, можуть стати перспективними нейрозахисними засобами.

- Тривають дослідження щодо застосування *стовбурових клітин і підходів регенеративної медицини* з метою поліпшення нейрогенезу, відновлення пошкоджених нейронних зв'язків і поліпшення когнітивних функцій.

Хоча багато з вищеперелічених нейрозахисних стратегій перебувають на стадії доклінічних випробувань або обмежених клінічних досліджень, їхній подальший розвиток і глибоке вивчення можуть відкрити шлях до нових, ефективніших методів боротьби з когнітивними порушеннями при ЦД.

ВИСНОВКИ

Усвідомлення того, що когнітивні порушення є суттєвим ускладненням ЦД, має велике практичне значення. Регулярні скринінги та моніторинг когнітивного статусу варто інтегрувати до рутинної практики ведення пацієнтів із ЦД, з особливим акцентом на групи підвищеного ризику. Раннє виявлення дає змогу своєчасно впроваджувати відповідні заходи й гальмувати або пом'якшувати перебіг когнітивних порушень. Медичним працівникам слід застосовувати комплексний підхід: не лише регулювати рівень глюкози та супутні стани, а й брати до уваги психологічні й соціальні чинники. Міждисциплінарні команди, що включають фахівців різного профілю, допомагають розробляти персоналізовані стратегії реабілітації та підтримки. Когнітивна реабілітація та тренувальні програми можуть слугувати доповненням до традиційних фармакологічних і немедикаментозних методів впливу.

Література

Yu X., He H., Wen J., Xu X., Ruan Z., Hu R., Wang F., Ju H. Diabetes-related cognitive impairment: mechanisms, symptoms, and treatments. *Open Med. (Wars.)*. 2025 Jan 13; 20 (1): 20241091. doi: 10.1515/med-2024-1091. PMID: 39822993. PMCID: PMC11737369.