

# ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Р.Г. Есин<sup>1</sup>, И.Х. Хайруллин<sup>1</sup>, С.Т. Зянгирова<sup>2</sup>, Ю.Н. Исаева<sup>1</sup>, О.Р. Есин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России;

<sup>2</sup>ГУЗ «Казанский эндокринологический диспансер»

**Контакты:** Радий Германович Есин [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

*Рассмотрены вопросы эпидемиологии, морфологии и клинических проявлений диабетической энцефалопатии. Показаны различия диабетической энцефалопатии при сахарном диабете 1-го и 2-го типов. Представлены методы патогенетического лечения диабетической энцефалопатии.*

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, сахарный диабет, EGb 761®

## DIABETIC ENCEPHALOPATHY: PATHOGENESIS, CLINICAL MANIFESTATIONS, THERAPY APPROACHES

R.G. Esin<sup>1</sup>, I.Kh. Khairullin<sup>1</sup>, S.T. Zyangirova<sup>2</sup>, Yu.N. Isayeva<sup>1</sup>, O.R. Esin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;

<sup>2</sup>Kazan Endocrinology Dispensary

*The paper considers the epidemiology, morphology, and clinical manifestations of diabetic encephalopathy. It shows the differences of diabetic encephalopathy in types 1 and 2 diabetes mellitus. Pathogenetic treatment options for diabetic encephalopathy are given.*

**Key words:** diabetic encephalopathy, diabetes mellitus, EGb 761®

### Введение

Известно, что заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД-2) повышается. Рост заболеваемости СД 1-го типа (СД-1) у детей младшего возраста менее известен. СД обоих типов сопровождается осложнениями со стороны почек, сетчатки, периферической нервной системы и сосудов. В последнее время осложнения СД со стороны центральной нервной системы (ЦНС) изучаются все более пристально [1, 2]. Общепринятое определение диабетической энцефалопатии (ДЭ) не сформулировано, но к ней не относят острые нарушения функции структур ЦНС, возникающие при инсультах у больных СД, а также отек головного мозга, развивающийся при кетоацидозе или гипогликемии [3].

Связь между СД и когнитивными функциями предположена еще в 1922 г. [4]. В последние 20 лет завершен ряд исследований по выявлению связи между СД-2 и когнитивными функциями [5–10]. Показаны более низкий уровень результатов когнитивных тестов (MMSE) у пациентов с СД-2, чем у лиц без СД, не отличающихся по возрасту, полу и образованию [11], и ускорение снижения когнитивных функций у пациентов с СД [12]. В первую очередь при СД страдают внимание, скорость обработки данных и память. Отмечено, что у лиц с преддиабетом и гиперинсулине-

мией, метаболическим синдромом с гипертензией, дислипидемией и ожирением когнитивные показатели хуже и снижаются более быстро [13]. Оба типа СД и метаболический синдром связаны с повышенным риском микро- и макроvasкулярных осложнений и цереброваскулярных событий с усугублением когнитивных функций [14]. Метаболический синдром без диабета предрасполагает к болезни Альцгеймера (БА) [15]. Исследования, показывающие повышение частоты деменции при СД-2, не дают ответа на вопрос, какой из механизмов может играть в этом ключевую роль: гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушение сигнальной функции инсулина или ассоциация с воспалением.

Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных СД, особенно если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, приводящих к инвалидизации и угрожающих жизни [16].

Ранние исследования связывали когнитивные нарушения при СД-1 с повторяющимися эпизодами гипогликемии, однако в дальнейшем эта связь не подтвердилась [17]. Последние клинические и экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том,

что основную роль в развитии энцефалопатии при СД-1 играет дефицит инсулина и С-пептида [18, 19].

### Энцефалопатия при сахарном диабете 2-го типа

Исследования в разных этнических группах показали связь между СД-2, умеренным когнитивным снижением и БА. Сочетание цереброваскулярной патологии и СД-2 усиливает корреляцию с умеренным когнитивным снижением и развивающейся деменцией [20]. У пожилых больных с СД-2 наличие когнитивной дисфункции увеличивает риск смерти на 20 % за 2 года [3].

Некоторые исследования показали увеличение числа случаев БА у пациентов с СД-2 по сравнению с людьми без СД. В Роттердамском исследовании [5] было показано, что при СД-2 растет риск развития деменции, а у пациентов, получающих инсулин, относительный риск в 4,3 раза больше. Z. Arvanitakis et al. обнаружили, что СД-2 повышает риск развития БА на 65 % [6]. В исследовании Honolulu-Asia Aging Study было выявлено увеличение риска развития БА в 1,8 раза и сосудистой деменции в 2,3 раза. Другие исследования показали несущественную взаимосвязь СД-2 и БА, но высокий уровень связи между СД-2 и сосудистой деменцией [7, 20].

Изучение связи компонентов метаболического синдрома и когнитивного снижения выявило ухудшение когнитивных показателей у пациентов с гипертензией по сравнению с показателями пациентов с нормотензией, ассоциацию гипертензии в среднем возрасте с усугублением когнитивной дисфункции и деменции в более позднем возрасте [21]. Гипертония – причина артерио- и атеросклеротических изменений сосудов головного мозга, которые могут привести к серьезному нарушению церебральной перфузии за счет уменьшения просвета артериол, гипоксии с развитием инфарктов или диффузных изменений белого вещества мозга (лейкоареоз).

Риск развития деменции у пациентов с сочетанием СД-2 и артериальной гипертензии (АГ) выше, чем у пациентов с изолированными СД или АГ [22], а сочетание СД с высоким артериальным давлением увеличивает риск развития сосудистой деменции в 6 раз [23].

Гипертоническая церебральная васкулопатия может усугубить отрицательное действие диабетической микроангиопатии на микроциркуляцию. Ожирение ассоциировано как с более низким когнитивным уровнем, так и с гипертензией. Ожирение в среднем возрасте приводит к плохим когнитивным показателям в позднем возрасте. Нарушение лептинового гомеостаза повышает количество внеклеточного  $\beta$ -амилоида и фосфо-тау на моделях животных. Применение лептина улучшает когнитивные показатели, уменьшает количество внеклеточного  $\beta$ -амилоида и фосфорилированного тау-протеина [24]. При БА уменьшение уровня циркулирующего лептина имеет обратную кор-

реляцию с когнитивным дефицитом. Гиперлипидемия ассоциирована с повышением риска когнитивного дефицита [25], однако есть и доказательства обратного [26].

У пациентов с СД-2 по сравнению с лицами без СД число лакунарных и бессимптомных инфарктов увеличивается вдвое, обнаруживаются уменьшение объема гиппокампа и миндалин мозжечка и втрое больший риск развития теменной атрофии. Показана связь между поражением белого вещества, атрофией мозга и когнитивными функциями и получены доказательства того, что прогрессирующий дефицит структур мозга может развиваться также у пациентов с преддиабетом [1].

Связь между СД-2, деменцией и БА многофакторна. Возраст сам по себе важный фактор, повышающий уязвимость головного мозга, гипергликемия обладает самостоятельным патогенетическим воздействием, а инсулинорезистентность приводит к снижению инсулинового сигналинга и гиперинсулинемии с последующим влиянием на факторы роста нервов, воспаление, обработку тау-протеина и амилоида [27]. Гипергликемия снижает мозговой кровоток вследствие ухудшения вазодилатации из-за уменьшения экспрессии NO-синтазы при гипергликемии, а также снижения активности протеинкиназы С и повышения активности NADPH-оксидазы [28]. Подобные нарушения вазореактивности в сочетании с изменениями микроциркуляции вызывают нарушения церебральной гемодинамики.

С увеличением возраста снижается уровень мозгового инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР), развивается десенситизация соответствующих рецепторов с последующим снижением сигнальной активности. Такие возраст-ассоциированные изменения характерны для БА и сопровождаются повышением уровня циркулирующего инсулина [29].

В головном мозге инсулин и ИФР-1 опосредуют множество эффектов, таких как утилизация глюкозы и метаболизм энергии, окислительный стресс, генетическая регуляция других нейротрофических факторов и их рецепторов, экспрессия холинергического гена, экспрессия и фосфорилирование тау-протеина, регуляция образования  $\beta$ -амилоида; они имеют противовоспалительный и противоапоптотический эффект.

Снижение инсулинового сигналинга подавляет гены раннего реагирования *c-fos* и *c-jun* с последующей экспрессией ИФР-1 и ИФР-2, фактора роста нерва, нейротрофина-3 и их рецепторов [30, 31]. Инсулин и ИФР обеспечивают нейротрофическую поддержку в гиппокампе. Инсулин тесно связан с синтезом нейротрансмиттеров, включающих ацетилхолин и глутамат, а ИФР оказывает протективное действие на холинергические нейроны [31]. Последние достижения в понимании секреции гормонов привели к новым подходам в лечении СД-2. Агонисты рецепторов

глюкагоноподобного пептида показали эффективность в снижении уровня глюкозы и повышении активности инсулина [32]. Результаты экспериментального исследования лечения трансгенных мышей со стрептозоциновым диабетом указывают на снижение уровня  $\beta$ -амилоида и фосфо-тау. Поэтому снижение активности инсулина, вероятно, играет важную роль в увеличении числа случаев БА при СД-2.

Морфологические признаки БА – это отложение  $\beta$ -амилоида и наличие гиперфосфорилированных изоформ тау-протеина (фосфо-тау) в нейрофибриллярных клубочках. Отложение  $\beta$ -амилоида ассоциировано со снижением инсулинового сигналинга, хотя другие механизмы также могут этому способствовать. Воспаление с активацией микроглии способствует накоплению  $\beta$ -амилоида и повышению расщепления белка – предшественника амилоида (БПА) с окислительным стрессом [33].

Прямой эффект инсулина на отложение  $\beta$ -амилоида двойной. Было показано, что инсулин усиливает выведение  $\beta$ -амилоида из нейрона. Кроме того, фермент, разрушающий инсулин, разрушает и  $\beta$ -амилоид [34]. Поэтому при гиперинсулинемии резистентность к инсулину увеличивает количество внутриклеточного и внеклеточного  $\beta$ -амилоида.

Есть клинические и экспериментальные данные, поддерживающие концепцию о том, что холестерин также может быть вовлечен в амилоидогенез. Процесс амилоидогенеза из БПА происходит в мембранном липидном рафте или в так называемых кавеолах клеточной мембраны [35]. Кавеолы расположены так же, как и рецепторы инсулина и ИФР-1. Аномалия производства  $\beta$ -амилоида из БПА и С-терминального фрагмента БПА происходит в кавеоле и опосредуется  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретазами. Нормальный процессинг БПА – растворение БПА- $\alpha$  во внешних доменах кавеол. Предполагается, что высокий уровень холестерина увеличивает количество и размер кавеол и регулирует уровень кавеолина-1 с повышением экспрессии БПА, активации  $\beta$ - и  $\gamma$ -секретаз и, следовательно, образования  $\beta$ -амилоида. Эксперименты *in vivo* показали, что диета с высоким содержанием холестерина повышает уровень  $\beta$ -амилоида и истощает его ингибирование [36]. Следует помнить, что мозговой холестерин зависит не только от диеты или печеночного синтеза, но может, вероятно, формироваться путем синтеза *in situ* [37]. Предполагается, что прием статинов необходим не только для снижения уровня холестерина (как системного, так и эндогенного), но также для супрессии активности  $\beta$ -секретазы в кавеоле, что подавляет аномальный метаболизм  $\beta$ -амилоида [35].

Тау-протеин играет главную роль в стабилизации микротрубочек, аксональном транспорте и росте нерва. Аномальное фосфорилирование тау-протеина происходит при многих нейродегенеративных заболеваниях. Гиперфосфорилированный тау-протеин явля-

ется главным компонентом парных спиральных нитей, образующих нейрофибриллярный клубочек при БА. Связь между аномальным метаболизмом БПА и aberrантным фосфорилированием тау-протеина до конца не ясна. Активация некоторых каспаз может возникать вторично из-за снижения инсулинового сигналинга [38, 39] и метаболизма амилоидогенного БПА [29], что производит протеолитическое расщепление тау-протеина. Однажды расщепившись, тау-протеин теряет ингибиторный домен на С-терминали, позволяя N-терминальным фрагментам фосфорилироваться и полимеризоваться [40]. Незащищенные эпитопы восприимчивы к фосфорилированию различными киназами, некоторые из которых являются результатом нарушенного инсулинового сигнального каскада [29]. Этот механизм, возможно, связан с метаболизмом амилоидогенного БПА, так же как снижение инсулинового сигналинга – с аномальными депозитами фосфо-тау при БА.

Стратегия, снижающая прогрессирование БА при СД-2, включает липидснижающие препараты, антигипертензивные и инсулинповышающие препараты, такие как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Таким образом, основываясь на клинических и экспериментальных данных, можно считать установленной связь между СД-2 и БА. Инсулинорезистентность играет центральную роль с прямым эффектом (накопление  $\beta$ -амилоида и фосфо-тау) и непрямыми эффектами (апоптоз и окислительные стрессоры). Кроме того, нарушение активности инсулина влияет на другие нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры и структурные нейроскелетные протеины, ведущие к нейрональной дегенерации. Другие нарушения, ассоциированные с СД-2, такие как гиперлипидемия и ожирение, приводят к усугублению аномалий, возникающих из-за инсулинорезистентности (повышение амилоидогенного процессинга и активация факторов воспаления с дальнейшими неблагоприятными эффектами инсулинового сигналинга), окислительных стрессоров и стрессоров апоптоза, в последующем приводящих к нейрональной гибели. Хотя и остается много вопросов о корреляции между двумя заболеваниями, главные связи становятся все более понятными.

#### **Энцефалопатия при сахарном диабете 1-го типа**

В последнее время появляется все больше доказательств неблагоприятных эффектов СД-1 на ЦНС и когнитивные функции. Изучение детей с СД-1 показало нарушение внимания, скорости переработки данных, исполнительных функций, интеллекта и памяти [41, 42]. Показано, что раннее начало СД ассоциировано с низким уровнем IQ, плохими нейрофизиологическими показателями [43], и мальчики больше уязвимы, чем девочки [44]. В отличие от ранних пред-

положений более поздние исследования не связывают когнитивный дефицит с повторными эпизодами гипогликемии из-за интенсивной инсулинотерапии [17, 45].

Исследование пациентов с началом СД до 6 лет показало высокий уровень височного склероза, который может быть не связан с предшествующими эпизодами гипогликемии [46]. Магнитно-резонансная томография 12-летних пациентов с диабетом показала выраженное снижение белого вещества в парагиппокампе, височной и лобной областях, а также объема серого вещества в таламусе, гиппокампе и островковой коре [42]. Воксел-ориентированный морфометрический анализ 15–25-летних пациентов с СД-1 показал снижение плотности серого вещества в таламусе, верхней и средней лобных извилинах [47].

Согласно эпидемиологическим данным, начало диабета в раннем возрасте оказывает большое негативное воздействие на развивающийся мозг. Однофотонная эмиссионная томография показала снижение мозгового кровотока в лобных областях и в базальных ганглиях [48]. Хроническая гипергликемия ассоциирована со снижением показателей нейрофизиологических тестов [41] и структурными изменениями [49]. Структурные аномалии сопровождаются повышением концентрации сорбитола и снижением уровня таурина, которые активируют полиоловый путь и снижают нейротрофическую поддержку [50]. Патоморфологическое исследование 2 пациентов с ранним началом диабета показало снижение экспрессии инсулина и ИФР-1 в гиппокампе, мозжечке, мосту и базальных ганглиях, нейрональную потерю в гиппокампе и лобной коре [51].

Изучение крыс со стрептозоцининдуцированным СД при использовании техники водного лабиринта Морриса выявило поведенческие расстройства, обусловленные снижением долговременной потенциации. Этот критерий, отражающий синаптическую пластичность гиппокампа, был предотвращен инсулинотерапией, в то время как интервенционное лечение для нормализации гипергликемии имело только частичный эффект на долговременную потенциацию [52]. У тех же крыс обнаружено изменение церебральных соматосенсорных, зрительных и слуховых вызванных потенциалов, дегенеративные изменения в задних столбах спинного мозга и зрительных нервах, которые регрессировали при инсулинотерапии [1, 53]. У крыс с СД, получающих С-пептид с начала диабета, обнаружены полная профилактика раннего поведенческого дефицита и значительное сохранение экспрессии нейротрофических факторов в гиппокампе [39]. Значит, дефицит инсулина и нарушение сигналинга могут иметь большее влияние на ранние аномалии, чем гипергликемия.

Инсулин и фактор роста нерва обеспечивают важные функции в гиппокампе через ацетилхолин и синтез глутамата, защищая холинергические нейроны [54, 55].

У крыс с 4-месячным СД это нашло отражение в выраженном подавлении активности пресинаптического синаптофизина и снижении уровня пресинаптической плотности. Этот дефицит полностью предупреждался введением С-пептида [1]. С-пептид – фрагмент молекулы проинсулина, в результате отщепления которого образуется инсулин. Инсулин и С-пептид секретируются в кровь в эквиволярных количествах. С-пептид связывается с различными типами клеток, стимулируя множественные сигнальные пути, в том числе усиленная инсулиновый сигналинг.

В эксперименте была выявлена атрофия белого вещества, ассоциированная с гиперактивацией рецепторов конечных продуктов гликирования [56]. Интраназальное введение инсулина уменьшало атрофию белого вещества. Изменение белого вещества происходило со снижением экспрессии белка миеллина, потерей олигодендроцитов и ассоциировалось с повышением астроглиоза, что сопровождалось повышением экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования, фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в белом веществе. Эти нарушения существенно предупреждались заместительной терапией С-пептидом [22].

Таким образом, механизм, лежащий в основе ДЭ при СД-1, является многофакторным и пока далек от полного понимания. Предполагается, что дефицит инсулина и его влияние на другие нейротрофические факторы играют важную роль в осуществлении эффектов нейротрансмиттеров и обеспечении межнейронального взаимодействия. Сопутствующий окислительный стресс и активация апоптоза могут быть связаны с гипергликемией, но, возможно, в большей степени с нарушением инсулинового сигналинга, который предлагается корректировать С-пептидом и интраназальным введением инсулина. Все нарушения с течением времени приводят к нейрональной потере и дезинтеграции нейрональных сетей, являющихся основой когнитивной функции. Развитие когнитивной дисфункции при СД-1 и СД-2 различается. СД-1 клинически не связан с БА, хотя при нем могут обнаруживаться умеренные изменения альцгеймеровского типа.

#### **Лечение и профилактика диабетической энцефалопатии**

Главная задача профилактики ДЭ у больных СД-2 – раннее выявление СД и его осложнений, поскольку в подавляющем большинстве исследований выявлена связь между когнитивными нарушениями и длительностью СД, а также между когнитивными нарушениями и уровнем метаболического контроля [3].

Учитывая многофакторность энцефалопатии при СД (нарушения микроциркуляции, амилоидогенез, окислительный стресс, нейрональный апоптоз), весьма перспективными могли бы оказаться препараты,

влияющие на эти звенья патогенеза. В этом плане одним из наиболее перспективных препаратов для лечения и профилактики развития ДЭ является стандартизированный экстракт гинкго билоба – EGb 761® (мемоплант), используемый в клинической практике уже более 40 лет. В настоящее время показано [57, 58], что применение EGb 761® (мемопланта) в терапевтических дозах сопровождается увеличением тканевого кровотока (в первую очередь – мозгового) за счет вазодилатации, уменьшением исходно повышенной вязкости крови, снижением агрегации тромбоцитов, особенно при изначально повышенных ее показателях, восполнением дефицита некоторых нейротрансмиттеров и ростовых факторов, элиминацией свободных радикалов.

Экспериментальное применение EGb 761® как у молодых, так и у старых животных сопровождалось достоверным увеличением пролиферации клеток в гиппокампе, увеличением числа клеток-предшественников, которое носило дозозависимый характер. Важным эффектом оказалось уменьшение накопления в ткани мозга  $\beta$ -амилоида и восстановление нормального фосфорилирования нейроспецифических белков (тау-протеина) в мозге животных. Применение EGb 761® связано с увеличением сохранности серотонинергических, норадренергических и мускариновых рецепторов, а также предупреждением гибели клеток глии в мозговой ткани взрослых животных. Свидетельством сохранной функциональной активности мозгового вещества является высокий уровень захвата холина нейронами гиппокампа (с последующей его утилизацией). Установленные факты позволяют предполагать, что введение в организм EGb 761® обеспечивает активацию процессов нейропластичности. Данная возможность препарата представляется исключительно важной с учетом того, что регуляция процессов пластичности нервной системы является важнейшим механизмом восстановления утраченных или нарушенных функций.

Обработка раствором EGb 761® клеток PC12 взрослых крыс, а также клеток NT2 человека приводила к уменьшению поступления в клетки холестерина и усилению его выведения, что оказалось напрямую связанным с угнетением процессов амилоидогенеза.

Важной и перспективной областью применения препарата EGb 761® является его использование в ото-

ларингологической практике с целью купирования головокружения и устранения или по крайней мере уменьшения ощущения шума в ушах.

Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что EGb 761® (мемоплант) имеет выраженные гемореологические и гемодинамические эффекты, уменьшает когнитивную дисфункцию и улучшает психические функции у пожилых людей без когнитивных нарушений; оказывает выраженный адаптогенный эффект при острых и хронических стрессорных воздействиях. При длительном профилактическом приеме мемоплант отсрочивает развитие когнитивных нарушений, а при деменции замедляет темпы прогрессирования симптоматики так же эффективно, как и антихолинэстеразные препараты. Применение EGb 761® в терапевтических дозах (120 мг/сут в течение 6 мес) у пациентов с диабетической ретинопатией сопровождалось значительным восстановлением зрения в виде уменьшения числа относительных и абсолютных скотом, а также уменьшением отека сетчатки, частичной или полной резорбцией геморрагий. Большой клинический опыт применения EGb 761® не позволил установить существенных взаимодействий с другими лекарственными препаратами, что дает возможность назначать его одновременно с ноотропами, психотропными, сосудорасширяющими и другими лекарственными средствами. При планировании курса лечения с использованием EGb 761® необходимо иметь в виду, что положительный эффект наступает при достаточно длительном лечении, при использовании препарата в высоких терапевтических дозах, при необходимости – с проведением повторных курсов лечения.

Таким образом, многочисленные экспериментальные и клинические исследования показали влияние EGb 761® (мемопланта) на многие звенья патогенеза дегенеративных, сосудистых и иных поражений головного мозга, которые задействованы и в патогенезе ДЭ, что дает веские основания предполагать его высокую эффективность в лечении данного заболевания.

Препарат имеет широкую линейку дозировок экстракта в одной таблетке: 40 мг для использования в педиатрической практике (с 12 лет), 80 и 120 мг для назначения взрослым, а также обладает доказанной высокой степенью безопасности и переносимости при длительном применении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sima A.A. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. *Acta Diabetol* 2010;47(4):279–93.
2. Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2010;110(5):4–8.
3. Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия. *Неврол, нейропсихиатр, психосом* 2012;(2):30–9.
4. Miles W.R., Root H.F. Psychological tests applied in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1922;30:767–77.
5. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia:

- The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53(9):1937-41.
6. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61(5):661-6.
  7. Xu W.L., Qui C.X., Wählin A. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63(7):1181-6.
  8. Kumari M., Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. *Neurology* 2005;65(10):1597-603.
  9. Worrall G., Moulton E., Briffett E. Effect of type II diabetes mellitus on cognitive function. *J Fam Pract* 1993;36(6):639-43.
  10. Fontbonne A., Berr C., Ducimetiere P., Alperovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care* 2001;24(2):366-70.
  11. van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D. et al. Cognitive impairment of MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age Ageing* 2007;36(2):164-170.
  12. Hassing L.B., Grant M.D., Hofer S.M. et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10(4):599-607.
  13. Komulainen P., Lakka T.A., Kivipelto M. et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23(1):29-34.
  14. Convit A., Wolf O.T., Tarshish C., de Leon M.J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(4):2019-22.
  15. Pinkston J.B., Alekseeva N., Gonzalez Toledo E. Stroke and dementia. *Neurol Res* 2009;31(8):824-31.
  16. Чугунов А.В., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. *Сах диабет* 2008;(1):61-8.
  17. Diabetes Control Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions, Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group; Jacobson A.M., Musen G., Ryan C.M. et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356(18):1842-52.
  18. Sima A.A., Zhang W., Muzik O. et al. Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-peptide. *Rev Diabet Stud* 2009;6(3):211-22.
  19. Brismar T., Hyllienmark L., Ekberg K., Johansson B.L. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 2002;13(18):2469-73.
  20. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J.; Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51(4):1256-62.
  21. Etgen T., Sauder D., Bichel H. et al. Cognitive decline: the relevance of diabetes, hyperlipidaemia and hypertension. *Br J Diab Vasc Dis* 2010;10(3):115-22.
  22. Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S.E. et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing* 2004;33(4):355-61.
  23. Posner H.B., Tang M.X., Luchsinger J. et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58(8):1175-81.
  24. Tezapsidis N., Johnston J.M., Smith M.A. et al. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis* 2009;16(4):731-40.
  25. Nourhashemi F., Deschamps V., Larrieu S. et al.; PAQUID Study. Personnes Agées Quid. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology* 2003;60(1):117-9.
  26. Henderson V.W., Guthrie J.R., Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(11):1530-5.
  27. de la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):1101-13.
  28. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein-kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 2000;49(11):1939-45.
  29. Li Z.G., Zhang W., Sima A.A. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes* 2007;56(7):1817-24.
  30. Li Z.G., Zhang W., Sima A.A. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19(5):375-85.
  31. Hayden M.S., Ghosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 2004;18(18):2195-224.
  32. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med* 2009;121(5):68-81.
  33. Chen G.J., Xu J., Lahousse S.A. et al. Transient hypoxia causes Alzheimer-type molecular and biochemical abnormalities in cortical neurons: potential strategies for neuroprotection. *J Alzheimers Dis* 2003;5(3):209-28.
  34. Farris W., Mansourian S., Chang Y. et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(7):4162-7.
  35. Eehalt R., Keller P., Haass C. et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol* 2003;160(1):113-23.
  36. Refolo L.M., Malester B., LaFrancois J. et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000;7(4):321-31.
  37. Jurevics H., Morell P. Cholesterol for synthesis of myelin is made locally, not imported into brain. *J Neurochem* 1995;64(2):895-901.
  38. Sima A.A., Kamiya H. Is C-peptide replacement the missing link for successful treatment of neurological complications in type 1 diabetes? *Curr Drug Targets* 2008;9(1):37-46.
  39. Sima A.A., Li Z.G. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. *Diabetes* 2005;54(5):1497-505.
  40. Matsui T., Ramasamy K., Ingelsson M. et al. Coordinated expression of caspase 8, 3 and 7 mRNA in temporal cortex of Alzheimer disease: relationship to formic acid extractable abeta42 levels. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(5):508-15.
  41. Northam E.A., Anderson P.J., Jacobs R. et al. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001;24(9):1541-6.
  42. Northam E.A., Rankins D., Lin A. et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care* 2009;32(3):445-50.
  43. Ryan C.M. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006;7(5):289-97.
  44. Fox M.A., Chen R.S., Holmes C.S. Gender differences in memory and learning in children with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) over a 4-year follow-up interval. *J Pediatr Psychol* 2003;28(8):569-78.
  45. Austin E.J., Deary I.J. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the diabetes control and complications trial data. *Diabetes Care* 1999;22(8):1273-7.
  46. Ho M.S., Weller N.J., Ives F.J. et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2008;153(3):385-90.
  47. Musen G., Lyoo I.K., Sparks C.R. et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006;55(2):326-33.
  48. Salem M.A., Matta L.F., Tantawy A.A. et al. Single photon emission tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in normoalbuminuric children and

- adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2002;3(3):155–62.
49. Perantie D.C., Wu J., Koller J.M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(9):2331–7.
50. Malone J.I., Hanna S., Saporta S. et al. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatr Diabetes* 2008;9(6):531–9.
51. Hoffman W.H., Artlett C.M., Zhang W. et al. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res* 2008;1238:154–62.
52. Biessels G.J., Kamal A., Urban I.J. et al. Water maze learning and hippocampal synaptic plasticity in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin treatment. *Brain Res* 1998;800(1):125–35.
53. Kamijo M., Cherian P.V., Sima A.A. The preventive effect of aldose reductase inhibition on diabetic optic neuropathy in the BB/W-rat. *Diabetologia* 1993;36(10):893–8.
54. Balakrishnan S., Mathew J., Paulose C.S. Cholinergic and glutamergic receptor functional regulation in long-term, low dose somatotropin and insulin treatment to ageing rats: rejuvenation of brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;314(1):23–30.
55. Conner J.M., Franks K.M., Titterness A.K. et al. NGF is essential for hippocampal plasticity and learning. *J Neurosci* 2009;29(35):10883–9.
56. Francis G.J., Martinez J.A., Liu W.Q. et al. Intranasal insulin prevents cognitive decline, cerebral atrophy and white matter changes in murine type I diabetic encephalopathy. *Brain* 2008;131(Pt 12):3311–34.
57. Камчатнов П.Р. Возможности применения экстракта гинкго билоба (мемоплант) в неврологической практике. *Журн неврол и психиатр* 2010;110(5):51–6.
58. Камчатнов П.Р. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® – современные возможности клинического применения. М.: Изд-во ГУП РТ «ИИЦ УДП РТ», 2012.