

УДК 616.89-001.19/.46-02:617.586:616.379-008.64
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2022-2-61>

Нервово-психічне напруження та когнітивні порушення як складові стресорного стану у хворих на цукровий діабет 2 типу. Огляд літератури



А. А. Шупрович, О. В. Зінич

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

У сучасній медицині однією з актуальних проблем є вивчення патологічних змін функціонування нервової системи у пацієнтів старшого віку, які страждають на хронічні метаболічні захворювання — цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння, серцево-судинні захворювання. Захворювання на ЦД 2 типу пов'язане з погіршенням показників, що характеризують нейропсихологічні та нейрофізіологічні процеси. Багаторічними дослідженнями доведено негативний вплив ЦД 2 типу на нервову і судинну системи загалом, зокрема на мікросудини периферичних нервів, структуру мозку та когнітивну функцію. Такі неврологічні ускладнення, як діабетична периферична нейропатія, відзначають більше ніж у половини осіб з тривалим ЦД 1 і 2 типу. Цукровий діабет 2 типу може також спричинити дисфункцію центральної нервової системи, особливо когнітивні порушення. Пацієнти з ЦД 2 типу мають приблизно на 60 % більший ризик розвитку деменції порівняно з особами без ЦД.

Неврологічні зміни можуть бути зумовлені взаємодією між генетичними та екологічними чинниками, стійкістю до стресових умов, що сприяє формуванню фенотипічних особливостей людини.

Нейропсихологічні та когнітивні порушення є одним із аспектів вияву дисфункції нервової системи, що можуть негативно впливати на широкий спектр нейрокогнітивних та сенсомоторних здібностей. Порушення пам'яті, когнітивний дефіцит і деменція поступово знижують потенціал соціального, особистого та зрештою біологічного життя [1—3].

Етіологія та поширення нейропсихологічних порушень при цукровому діабеті

Когнітивні розлади класифікують за етіологічними чинниками, клінічним перебігом, характером нейропсихологічних порушень і ступенем виразності. Розрізняють первинні когнітивні порушення, зумовлені первинним нейродегенеративним процесом, такі як хвороба Альцгеймера, Паркінсона, деменція тощо. Погіршення когнітивних функцій, пов'язаних із віком, також можна розглядати як різновид первинного когнітивного дефіциту, оскільки воно є наслідком нейродегенеративних вікових змін у мозку (як наслідок прогресивної втрати структури і функції нейронів, можливо з їх загибеллю). У розвитку вторинних когнітивних порушень провідну

Шупрович Анжела Анатоліївна, к. біол. н., ст. наук. співр. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: angelaanat7070@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7437-0309>;
Зінич Олеся Вадимівна, д. мед. н., зав. відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології. E-mail: o.v.zinych@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

© 2022 Автори • Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0

роль відіграють інші етіологічні чинники (наприклад, судинні, метаболічні, токсичні тощо).

Також розрізняють легкі, помірні та тяжкі когнітивні порушення. Легкі когнітивні порушення — це динамічне незначне погіршення окремих когнітивних функцій (пам'яті, уваги, мислення), що не призводить до побутової, соціальної дезадаптації та не впливає значною мірою на професійну діяльність. Помірний когнітивний дефіцит є чітким клінічним синдромом і підтверджується, окрім скарг пацієнта та його родичів на зниження пам'яті й розумової працездатності порівняно з вихідним рівнем, даними нейропсихологічного тестування. Він може призводити до порушень складних видів побутової та професійної діяльності.

Цукровий діабет є чинником ризику розвитку деменції як судинної, так і нейродегенеративної етіології. Деменція зазвичай має хронічний прогресуючий характер і супроводжується множинними порушеннями вищих кіркових функцій, що призводить до значних ускладнень у соціальній та професійній адаптації. Цукровий діабет 2 типу асоціюється зі збільшенням ризику розвитку деменції у 1,5—2,5 разу [4]. Спостереження за пацієнтами протягом 20-річного періоду у великому проспективному когортному дослідженні в громаді виявило, що ЦД у пацієнтів середнього віку був пов'язаний зі зниженням когнітивних функцій на 19 % більшим, ніж в осіб без ЦД. Виразніше зниження когнітивних функцій у пізньому віці асоціювалося з предіабетом, поганим контролем і більшою тривалістю захворювання [5]. Популяційні дослідження осіб з ЦД 1 типу виявили на 35—44 % (до 80 %) більшу ймовірність розвитку когнітивної дисфункції порівняно з тими, хто не мав ЦД [6].

Попри те що когнітивна дисфункція пов'язана як з ЦД 1 типу, так і з ЦД 2 типу, у пацієнтів з цими двома типами спостерігається декілька чітких відмінностей у сферах пізнання. Якщо пацієнти з ЦД 1 типу мають більшу ймовірність зниження розумової гнучкості та уповільнення розумової швидкості, то у пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зниження виконавчих функцій, пам'яті, навчання, уваги та психомоторної ефективності. За даними магнітно-резонансної томографії, у пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено атрофію та ураження судин, що свідчить про адитивний ефект ішемічної і дегенеративної патології [4].

Старіння також впливає на хворих на ЦД. У безсимптомних пацієнтів старшого віку протягом шести років зафіксовано збільшення втрати об'єму мозку зі

старінням і підвищення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), що свідчить про вплив метаболічного синдрому у старіючій популяції. Вважають, що на ризик когнітивної дисфункції при ЦД 2 типу можуть впливати глікемічний контроль, гіпоглікемія, запалення, депресія та макро- і мікросудинні патології. Сукупний вплив цих станів на судинну етіологію може ще більше знизити поріг, при якому на пізнання впливають інші неврологічні стани мозку, що старіє [7].

Нервово-психічне напруження визначають як особливий психічний стан, що виникає у людини за тяжких, незвичних для психіки умов, зокрема при хронічних захворюваннях, таких як ЦД. Нервово-психічне напруження є ключовим елементом процесу адаптації та частиною ширшого поняття «стрес», описаного Г. Сельє. Розрізняють фізіологічні та психічні вияви синдрому, при цьому термін «психологічний стрес» означає переважно психічний компонент, зокрема комплексну реакцію людини на особливості взаємодії між особистістю і навколишнім світом [8, 9].

НЕЙРОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ НЕРВОВОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ

Погіршення нейропсихологічних функцій з віком пов'язують з розвитком таких патологічних станів, як ожиріння, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, що супроводжуються дисглікемією, дисліпідемією, гіпергомоцистемією. Також мають значення особливості способу життя: хронічна алкогольна залежність, високий рівень стресу та підвищений рівень кортизолу, відсутність сніданків, раціон із високим вмістом жирів, дефіцит вітамінів і мінералів тощо. Певною мірою людина може контролювати деякі клінічні стани (наприклад, артеріальний тиск) та впливати на чинники способу життя [10].

До процесів, які опосередковують негативний вплив гіперглікемії на нервову систему, належать глікування білків, посилення окисного стресу, порушення метаболізму, зниження судинної реактивності, тканинна гіпоксія. Це призводить до деструкції нервових клітин, з яких вивільняється нейрон-специфічна енолаза — один з маркерів пошкодження нейронів і тканин мозку, що потрапляє в кровообіг крізь порушений гематоенцефалічний бар'єр [11, 12].

Тривалі спостереження та метааналізи свідчать, що наявність ЦД 2 типу у середньому віці асоціюється з вищим ризиком розвитку деменції в подаль-

шому житті [13, 14]. До передбачуваних механізмів, що опосередковують цей зв'язок, належать периферичне запалення, гіперглікемія, резистентність до інсуліну, а також порушене функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, окрім її ключової ролі в розвитку судинної патології та запалення [15].

Активация симпатно-адреналовой системы та стресові гормони. Велику роль у розвитку когнітивних порушень в осіб похилого віку може відігравати тривалий вплив глюкокортикоїдів (ГК), особливо стресового гормону — кортизолу, а також психологічний стрес. Значна кількість доказів, зокрема результати експериментальних і клінічних досліджень, свідчить, що підвищений рівень кортизолу може погіршити формування декларативної пам'яті та бути предиктором когнітивного спаду у здорових осіб похилого віку. Виявлено обернено пропорційний зв'язок між концентрацією ГК, станом виконавчої функції та швидкістю обробки інформації. За деякими даними, хронічний стрес і підвищений рівень ГК можуть бути пов'язані з втратою нейронів гіпокампа, дендритною атрофією та зменшенням об'єму гіпокампа, зокрема при хворобі Альцгеймера [16].

Запалення та імунні порушення. Відомо, що як ЦД 2 типу, так і деменція є захворюваннями, пов'язаними із системним запаленням. При ЦД 2 типу локальне запалення в підшлунковій залозі, глютокотоксичність, ліпотоксичність, окисний стрес і стрес ендоплазматичного ретикулулу призводять до активації вродженої імунної системи та прозапальних макрофагів. Вважають, що причиною запалення при асоційованій з віком патології є тривала активація імунної системи, але механізми розвитку хронічної ішемії головного мозку на відміну від гострої ішемії містять елементи нейродегенерації та запалення [17, 18].

Багатопланові дослідження на міждисциплінарній основі у різних країнах показали, що запальний процес, що перебігає на тлі порушень ліпідного обміну, відіграє значну роль у розвитку атеросклерозу. Однією з причин хронічного запалення є накопичення прозапальних і проатерогенних окиснених ліпопротеїнів низької густини, що утворилися в результаті активації перекисного окиснення ліпідів. Важливим механізмом пошкодження мозкової речовини в умовах хронічної ішемії є збільшення продукції деяких цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин α (ФНП- α). Підвищений рівень прозапальних цитокінів є чинником ризику кардіоваскулярної патології, а розвиток атеросклерозу та запален-

ня у центральній нервовій системі значною мірою визначають мононуклеарні макрофаги [19, 20].

Холінергічні механізми. Один із механізмів, які зумовлюють зниження когніції, описує так звана холінергічна теорія. Нейромедіатор ацетилхолін поширений у нервовій системі та відіграє провідну роль у кортикальній активності, контролі мозкового кровотоку, функціонуванні циклів сну й неспання, а також модулюванні когнітивних здібностей, навчання та пам'яті. Висока представленість холінергічних нейронів у структурах мозку, що мають вирішальне значення для формування когнітивних функцій, зумовлює критичну важливість холінергічної передачі для тимчасової та декларативної пам'яті, навчання й уваги. Відомо, що основна психофізіологічна роль ацетилхоліну пов'язана із запам'ятовуванням нової інформації. Натомість за дефіциту ацетилхоліну порушується процес переходу короткочасної пам'яті в довготривалу [21].

Атеросклероз та ішемія головного мозку. Порушення когнітивних функцій переважно в похилому віці здавна пов'язували з порушенням мозкового кровообігу внаслідок атеросклерозу чи мозкового інсульту. В основі розвитку когнітивної дисфункції судинного ґенезу лежить хронічна ішемія головного мозку, провідним патогенетичним механізмом якої є атеросклеротичне ураження. Під час нормального старіння кровоток у мозку знижується та стає менш ефективним при залученні різних його ділянок в оперативні процеси. Група змін, які відбуваються в мозку при старінні, призводить до зниження ефективності міжнейронної взаємодії, що негативно діє на здатність до навчання та відтворення інформації. Це також впливає на інтелект, виявляючись погіршенням таких функцій, як пам'ять, швидкість мовлення, візуально-просторова й конструктивна здатність, увага, швидкість обробки інформації, зосередженість. З віком неухильно знижується робоча (операційна) пам'ять, тобто навик короткочасної пам'яті обирати і використовувати відповідну інформацію [22].

Отже, в багатьох дослідженнях отримано докази асоціації когнітивних порушень з низкою судинних, метаболічних і психосоціальних чинників ризику у хворих на ЦД 2 типу, багато з яких мають більшу поширеність в осіб з ЦД 2 типу, ніж у загальній популяції. Чинники ризику можуть бути залучені до причинно-наслідкових шляхів та/або бути корисними маркерами цереброваскулярного ураження. До них належать поганий контроль глікемії, гіпоглікемія,

мікросудинні захворювання, запалення та депресія. Для макросудинних захворювань сила зв'язку з когнітивними порушеннями залежить від того, яку судинну систему досліджували [22].

МАРКЕРИ ТА ШКАЛИ ОЦІНКИ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Основними когнітивними доменами, які пов'язані з ЦД 2 типу, є увага, пам'ять, швидкість обробки та виконавча функція (тобто робоча пам'ять, когнітивна гнучкість, інгібувальний контроль тощо), а також загальне когнітивне функціонування. В літературі описано такі ключові нейропсихологічні домени когнітивної функції, як епізодична та семантична пам'ять, нейрокогнітивна швидкість, виконавча діяльність, плавність і глобальна когнітивна компетентність [11].

Ступінь нервово-психічного напруження визначають за допомогою спеціальних опитувальників, тестів та шкал, які дають змогу провести кількісну оцінку різних аспектів нейропсихологічних порушень і діагностувати ступінь наявних дисфункцій у пацієнта [23]. Наприклад, у дослідженні R. Elsharkawy та співавт. [1] для оцінки периферичної полінейропатії та когнітивної функції у 45 хворих на ЦД 2 типу застосовували оцінку симптомів діабетичної нейропатії (DNSS — diabetic neuropathy symptom score), оцінку ступеня нейропатії за Дейком (Dyck neuropathy grading), оцінку психічного стану (MMSE — Mini-Mental State Examination) і дослідження нейрофізіологічних показників: нервової провідності (NCS — nerve conduction study), потенціалу дії, хвиля P300 (event related potential P300 wave) та викликаного соматосенсорного потенціалу (SSEP — somatosensory evoked potential) правого серединного нерва. Нейропсихологічні підходи використовують для оцінки психологічного стану різних груп населення за умов епідемії коронавірусу [17, 24, 25].

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕЙРОПСИХОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2 ТИПУ ТА СТАРІННІ

Клінічні обстеження пацієнтів із ЦД 2 типу показали, що генералізована та специфічна нейропсихологічна дисфункція негативно впливає на нейрокогнітивні показники порівняно з контролем без ЦД. Наприклад, порівняльний аналіз типу випадок-контроль, до якого було залучено 30 хворих на ЦД 2 типу та 31 особу без діабету без відмінностей за віком, статтю, освітою, показав, що пацієнти з ЦД

2 типу відрізнялись від здорових осіб за показниками уваги, концентрації та логічної пам'яті незалежно від рівня глікемії [26, 27]. В іншому дослідженні група пацієнтів, що страждали на ЦД 2 типу, показала гірші результати за підсумковими показниками нейропсихологічної функції (summary measure of neuropsychological function — GNDS), які свідчили про помірне порушення, пов'язане з мозком [28].

Взаємозв'язки між когнітивною функцією та характеристиками інсулінорезистентності (за індексом HOMA IR) і вуглеводного обміну вивчали у 806 осіб з ЦД 2 типу. Встановлено, що 18,0 % дисперсії функції пам'яті, 26,5 % швидкості обробки інформації, 22,8 % виконавчої функції та уваги пояснювали стать, вік і освітній рівень. При цьому величина периферичної резистентності до інсуліну не була пов'язана з когнітивними показниками в осіб з адекватно контрольованим ЦД 2 типу [29].

В іншому дослідженні взаємозв'язок між рівнем у сироватці крові прозапальних маркерів (інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12p70, моноцитарного хемотактантного білка MCP-1, ФНП- α , С-реактивного білка) та характеристиками нейропсихологічної оцінки вивчали у 89 пацієнтів з неускладненим ЦД 2 типу середнього віку ($52 \pm 8,1$) року, 47 % жінок) порівняно з відповідним здоровим контролем ($n = 50$). За допомогою лінійної регресії виявлено специфічну для ЦД 2 типу значущу асоціацію між вмістом ФНП- α у сироватці крові та оцінками у тесті парних асоціацій (завдання, яке потребує значного обсягу робочої пам'яті), що вказує на роль прозапального статусу в нейропсихологічних порушеннях у хворих на ЦД 2 типу [17].

При дослідженні когнітивних порушень в осіб похилого віку (> 60 років) пацієнти з ЦД 2 типу порівняно з тими, хто не страждав на діабет, реєстрували виразніші порушення загальної когнітивної функції, робочої пам'яті та когнітивної гнучкості. За результатами вивчення інших когорт осіб похилого віку (> 65 років) із нормальним пізнанням підтверджено, що учасники з ЦД 2 типу мали нижчі показники, ніж пацієнти без діабету, в таких когнітивних сферах, як увага, психомоторна функція, швидкість обробки інформації та виконавча функція, але не відрізнялись за оцінками пам'яті [14, 30, 31].

Дослідження когнітивної функції у 120 китайських пацієнтів з ЦД 2 типу віком 50—70 років, які були розподілені на групи відповідно до ступеня порушення когнітивної функції (нормальна когніція, легке, середнє і тяжке порушення) на підставі

оцінки за Монреальською когнітивною шкалою та оцінки психічного стану за MMSE показало, що незалежними чинниками ризику когнітивних порушень у літніх пацієнтів із ЦД 2 типу були вік, рівень освіти і тривалість ЦД. Рівень глікемії натще, HbA1c, загального холестерину та тригліцеридів у сироватці крові, білка у добовій порції сечі пропонують розглядати як біохімічні маркери ризику когнітивних порушень у літніх пацієнтів із ЦД 2 типу. Макроваскулярні та мікросудинні захворювання також були тісно пов'язані з когнітивними порушеннями у цих пацієнтів. Аналіз профілю низькомолекулярних метаболітів методами метаболоміки показав, що підвищення рівня глутамату, фенілаланіну, тирозину, проліну і гомоцистеїну та зниження рівня глутаміну були значною мірою пов'язані з когнітивними порушеннями у пацієнтів ($p < 0,05$). Разом вміст глутамату і глутаміну може бути хорошим прогностичним біомаркером для ранньої діагностики когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД 2 типу [32].

Комплексне обстеження із застосуванням методів опитування, інструментальних клінічних обстежень, психологічного тестування та лабораторних аналізів проведено у рамках поперечного дослідження «The Age, Gene/Environment Susceptibility — Reykjavik Study» за участю 4206 осіб (вік > 65 років, 58 % жінок), з них 462 (11 %) осіб з ЦД. Отримано комбіновані оцінки пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчої функції. Захворювання на ЦД асоціювалось з усіма маркерами патології мозку (за даними магнітно-резонансної томографії), а також з нижчими показниками швидкості обробки та виконавчої функції, але не з функцією пам'яті. Асоціація була значною мірою опосередкована маркерами як нейродегенерації, так і цереброваскулярних захворювань. Це свідчить про те, що осіб похилого віку, які страждають на ЦД, слід обстежувати на предмет когнітивних проблем і уражень головного мозку [33].

Негативний вплив ЦД 2 типу на когнітивні характеристики підтверджено в низці метааналізів відповідних досліджень. Так, за даними метааналізу 20 досліджень, показники декількох когнітивних функцій були гіршими у пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у контрольних групах. Найбільші відмінності виявлено за швидкістю обробки інформації, увагою/концентрацією, виконавчими функціями та робочою пам'яттю. Вік пацієнтів був тісно пов'язаний з величиною ефекту щодо швидкості обробки інформації, мови, словесної та зорової пам'яті. Це свідчить про

те, що зниження когнітивних функцій при ЦД може виявлятися вже в середньому віці, тому більшу увагу слід приділяти ранньому виявленню та лікуванню когнітивних дисфункцій, пов'язаних із ЦД [34].

У метааналізі 24 досліджень, в яких застосовували нейрофізіологічні тести оцінки ступеня когнітивної дисфункції (загалом 26 137 пацієнтів, з них 3351 з ЦД), у пацієнтів з ЦД 2 типу порівняно з контрольною групою без ЦД виявлено зниження величини ефекту d Коена (Cohen's d effect size) для п'яти із шести доменів: рухова функція ($d = -0,36$), виконавча функція ($d = -0,33$), швидкість обробки ($d = -0,33$), словесна пам'ять ($d = -0,28$), зорова пам'ять ($d = -0,26$). Розмір ефекту d був найнижчим для показника уваги/концентрації ($d = -0,19$) [35].

В іншому метааналізі (17 досліджень) ризику погіршення пізнавальної діяльності в осіб з ЦД 2 типу та предіабетом віком понад 65 років, в 11 роботах було виявлено статистично значуще зниження когнітивних функцій в осіб, які страждали на ЦД 2 типу або предіабет, порівняно з учасниками без ЦД [36].

Загалом проведені дослідження нейропсихологічних показників у пацієнтів з ЦД 2 типу продемонстрували, що ЦД негативно впливає на нейрокогнітивні характеристики. Це пов'язано з основними патогенетичними механізмами (показниками інсулінорезистентності, маркерами запалення, атерогенезу та судинної дисфункції, змінами секреції стресових гормонів і нейромедіаторів). Захворювання на ЦД, як і старіння, може впливати на розвиток у пацієнтів відхилень нейропсихічних показників (нервово-психічне напруження, пам'ять, здатність до концентрації та пізнання). Дослідження цього впливу і розробка методів моніторингу, профілактики та фармакотерапії зазначених порушень можуть бути корисними для поліпшення здоров'я осіб похилого віку, особливо для хворих на ЦД 2 типу [15, 37].

Відомо, що сучасні протидіабетичні засоби можуть чинити протекторну дію щодо периферичної та центральної нервової системи завдяки цукрознижувальним ефектам. До механізмів нейропротекторного ефекту належать антиоксидантна і протизапальна дія, антиапоптотичний ефект, посилення диференціювання нейронів. Позитивний ефект також відзначають при використанні засобів корекції кишкової мікробіоти [38—41].

Враховуючи дані щодо перспектив застосування психобіотиків для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті [42], становить інтерес дослідження впливу протидіабетичних пре-

паратів нового покоління, зокрема інкретиномімітиків та гліфлозінів, на складові стресорного стану у хворих на ЦД 2 типу з метою оптимізації стратегії лікування хворих на ЦД 2 типу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — А. А. Шупрович, О. В. Зінич; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — А. А. Шупрович.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Elsharkawy RE, Abdel AG, Osman MA, et al. Peripheral polyneuropathy and cognitive impairment in type II diabetes mellitus. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:627-35. doi: 10.2147/NDT.S284308.
2. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, et al. 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):300-7. doi: 10.2337/dc15-1588.
3. Duong V, Iwamoto A, Pennycuff J, Kudish B, Iglesia C. A systematic review of neurocognitive dysfunction with overactive bladder medications. *Int Urogynecol J*. 2021;32(10):2693-702. doi: 10.1007/s00192-021-04909-5.
4. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017;40(4):461-7. doi: 10.2337/dc16-1229.
5. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):785-93. doi: 10.7326/M14-0737.
6. Whitmer RA, Biessels GJ, Quesenberry CP, Liu JY, Karter AJ, Beeri M. Type 1 diabetes and risk of dementia in late life: the Kaiser Diabetes & Cognitive Aging Study. *Alzheimer's and Dementia*. 2015;11(Suppl.):P179-P180. DOI:10.1016/j.jalz.2015.07.147.
7. Feinkohl I, Price JF, Strachan M, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alz Res Therapy*. 2015;7:46. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>.
8. Perna S, Mainardi M, Astrone P, et al. 12-month effects of incretins versus SGLT2-Inhibitors on cognitive performance and metabolic profile. A randomized clinical trial in the elderly with Type-2 diabetes mellitus. *Clin Pharmacol*. 2018 Oct 9;10:141-51. doi: 10.2147/CPAA.S164785.
9. Stress and Cognitive Reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. *SciELO Analytics*. 2016;21(11). doi: 10.1590/1413-812320152111.17452015.
10. Winkelmann T, Thayer JF, Pohlack S, Nees F, Grimm O, Flor H. Structural brain correlates of heart rate variability in a healthy young adult population. *Brain Struct Funct*. 2017;222(2):1061-8. doi: 10.1007/s00429-016-1185-1.
11. Hamed S, Abd Elaal R, Mohamad K, Youssef A, Abdou M. Neuropsychological, neurophysiological and laboratory markers of direct brain injury in type 2 diabetes mellitus. *J Neurol Neurosci*. 2012;3(1):1-11. Doi: 10.1080/17512433.217/1293521.
12. Ummer MA, Maiya VS, Hande M. Effect of photobiomodulation on serum neuron specific enolase (NSE) among patients with diabetic peripheral neuropathy — A pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(5):1061-3. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.065.
13. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care*. 2020;38(3):281-90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140.
14. Mallorquí-Bagué, N., Lozano-Madrid, M., Toledo, E. Type 2 diabetes and cognitive impairment in an older population with overweight or obesity and metabolic syndrome: baseline cross-sectional analysis of the PREDIMED-plus study. *Sci Rep*. 2018;8:16128. doi: 10.1038/s41598-018-33843-8.
15. Sinclair A, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels G. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction — towards effective management of both comorbidities. *The Lancet. Diab Brain Health*. 2020;8(6):P535-45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
16. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63. doi: 10.1038/nn.4086.
17. Dyer A, McKenna L, Batten I, et al. Peripheral inflammation and cognitive performance in middle-aged adults with and without type 2 diabetes: results from the ENBIND Study. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:605878. doi: 10.3389/fnagi.2020.605878.
18. Donath M. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discovery*. 2014;13:465-76. doi: 10.1038/nrd4275.
19. Bu N, Khelif MS, Lemmens R, et al. Imaging Markers of Brain Frailty and Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1004-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029841.
20. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(4):230-43. doi: 10.1038/nrcardio.2015.2.
21. Litvinenko I. V. Sleep and memory problems: acetylcholine in some neurodegenerative diseases, use of an extended-release formulation of galantamine. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;4(2):100-5. DOI:10.14412/2074-2711-2012-394 (in Russian).
22. Feinkohl I, Price JF, Strachan MW, Frier BM. The impact of diabetes on cognitive decline: potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7:46. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>.
23. Cabral J, Veleda G, Mazzoleni M. Stress and cognitive reserve as independent factors of neuropsychological performance in healthy elderly. *SciELO Analytics*. 2016;21(11):3499-3508. doi: 10.1590/1413-812320152111.17452015.
24. Quek TT, Tam WW, Tran BX, et al. The Global prevalence of anxiety among medical students: a meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2735. doi: 10.3390/ijerph16152735.
25. Zhao Y, An Y, Tan X, Li X. Mental health and its influencing factors among self-isolating ordinary citizens during the beginning epidemic of COVID-19. *J Loss & Trauma*. 2020;25:6-7, 580-93. doi/full/10.1080/15325024.2020.1761592.
26. Faezeh K, Karim A, Masoud A. An investigation of the neuropsychological performance in patients with diabetes type 2. *Med J Mashhad Univ Med Sci*. 2015;58(8):459-65. <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=531883>.

27. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction—towards effective management of both comorbidities. *The Lancet Diab Endocr.* 2020;8(6):535–45. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30118-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30118-2).
28. Nici J, Hom J. Neuropsychological function in type 2 diabetes mellitus. *Neuropsychology: Adult.* 2018;26(6):1–9. doi: 10.1080/23279095.2018.1455683.
29. Geijselaers S, Sep S, Schram M, et al. Insulin resistance and cognitive performance in type 2 diabetes. The Maastricht study. *J Diab Complic.* 2017;31(5):824–30. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.01.020.
30. Zhao Q, Zhang Y, Liao X, Wang W. Executive function and diabetes: a clinical neuropsychology perspective. *Front Psychol.* 2020. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02112>.
31. Salehinejad MA, Ghanavati E, Rashid MHA, Nitsche MA. Hot and cold executive functions in the brain: A prefrontal-cingular network. *Brain Neurosci Adv.* 2021 Apr 23;5:23982128211007769. doi: 10.1177/23982128211007769.
32. Sun L, Diao X, Gang X, et al. Risk Factors for cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *J Diab Res.* 2020;Article ID 4591938. <https://doi.org/10.1155/2020/4591938>.
33. Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Ann. Neurol.* 2014;75:138–46. doi: 10.1002/ana.24063.
34. Pelimanni E, Jehkonen M. Type 2 Diabetes and cognitive functions in middle age: a meta-analysis. *J Int Neuropsych Soc.* 2019;25(2):215–29. doi: 10.1017/S1355617718001042.
35. Palta P, Schneider A, Biessels G, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Int Neuropsychol Soc.* 2014;20(3):278–91. doi: 10.1017/S1355617713001483.
36. Papunen S, Mustakallio-Könönen A, Auvinen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Sebert S. The association between diabetes and cognitive changes during aging. *Scand J Prim Health Care.* 2020;38(3):281–90. doi: 10.1080/02813432.2020.1802140.
37. Vasquez BP, Zakzanis KK. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment not demented: a meta-analysis. *J Neuropsychol.* 2015;9(1):109–36. doi: 10.1111/jnp.12039. Epub 2014 Feb 25. PMID: 24612847.
38. Madsen M, Holm J, Pallegà A. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2019;9:15582. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52103-x>.
39. Pankiv V. Possibilities of vildagliptin in optimal control of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (In Ukraine).* 2019;15(6):482–7. doi:10.22141/2224-0721.15.6.2019.185411.
40. Yamane S, Inagaki N. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(2):262–4. doi: 10.1111/jdi.12762.
41. Zhao L, Chen Y, Xia F, et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:233. doi: 10.3389/fendo.2018.00233.
42. Зінич О.В., Корпачев В.В., Ховака В. В. Психобіотики як перспективні засоби для лікування психосоматичних ускладнень при цукровому діабеті. *Ендокринологія.* 2021;26(1):152–159. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.152.

РЕЗЮМЕ

Огляд присвячено проблемі дисфункції нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, виявами якої можуть бути нервово-психологічне напруження, когнітивні порушення та деменція, що негативно впливають як на метаболічні процеси, так і на якість життя людей. Причинами нейропсихологічних і нейрофізіологічних порушень є поступовий розвиток нейросудинних порушень, а також хронічне системне запалення, пов'язане з атеросклерозом та імунними порушеннями. Холінергічні механізми і гіперактивація симпатико-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарної системи спричиняють секрецію стресових гормонів, підвищення нервово-психічного напруження на тлі хронічного метаболічного стресу. Тому оцінка ступеня нервово-психічного напруження може бути корисною для характеристики стану нейропсихологічних і нейрофізіологічних процесів та визначення стратегії лікування хворих на ЦД 2 типу. Дослідження нейропсихологічних показників у пацієнтів із ЦД 2 типу продемонстрували, що це захворювання негативно впливає на нейрокогнітивні характеристики. Це пов'язано з основними патогенетичними механізмами (показниками інсулінорезистентності, маркерами запалення, атерогенезу та судинної дисфункції, змінами секреції стресових гормонів і нейромедiatorів). Цукровий діабет 2 типу так само, як і старіння, може впливати на розвиток у пацієнтів відхилень нейропсихічних показників, що стосуються нервово-психічного напруження, пам'яті, здатності до концентрації та пізнання. Дослідження цього впливу і розробка методів моніторингу, профілактики та фармакотерапії зазначених порушень можуть бути корисними для поліпшення здоров'я осіб похилого віку, особливо хворих на ЦД 2 типу. Сучасні протидіабетичні засоби можуть чинити протекторну дію щодо периферичної та центральної нервової системи завдяки цукрознижувальним ефектам. До механізмів нейропротекторного ефекту належать антиоксидантна і протизапальна дія, антиапопто-тичний ефект, посилення диференціювання нейронів. Позитивний ефект також відзначають при використанні засобів корекції кишкової мікробіоти.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, нервово-психічне напруження, когнітивні порушення, деменція, стресові гормони, метаболічний стрес

ABSTRACT

Nervous-mental stress and cognitive disorders as components of stress state in type 2 diabetic patients. Review**A. A. Shuprovich, O. V. Zinych***SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Kyiv*

The review focuses on the problem of nervous system dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), which can be manifested by neuropsychological stress (NPN), cognitive impairment and dementia, which negatively affect both metabolic processes and feelings of well-being and quality of life. The gradual development of neurovascular disorders, as well as chronic systemic inflammation associated with atherosclerosis and immune disorders are the causes of neuropsychological and neurophysiological disarrays. Cholinergic mechanisms and hyperactivation of the sympathetic-adrenal and hypothalamic-pituitary systems contribute to the secretion of stress hormones, increase mental stress against the background of chronic metabolic stress. Therefore, the assessment of the degree of NPN can be useful for characterizing the state of neuropsychological, neurophysiological processes and determining

the treatment strategy for patients with type 2 DM. In general, current studies of neuropsychological parameters in patients with DM have shown that the disease adversely affects the neurocognitive characteristics of these patients. This is due to the main pathogenetic mechanisms (indicators of insulin resistance, markers of inflammation, atherogenesis and vascular dysfunction, changes in the secretion of stress hormones and neurotransmitters). Both type 2 DM and aging, can affect the development of neuropsychiatric abnormalities in patients with mental stress, memory, ability to concentrate, and cognition. Investigation of these effects and the development of methods for monitoring, prevention and pharmacotherapy of these disorders can be useful for improving the health of the elderly people, especially of patients with type 2 DM. Modern antidiabetic drugs can have a protective effect on the peripheral and central nervous system due to their hypoglycemic effects. Mechanisms of neuroprotective effect include antioxidant and anti-inflammatory action, antiapoptotic effect, enhanced neuronal differentiation. Agents for correction of intestinal microbiota also provide positive effects.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, neuropsychological stress, cognitive impairment, dementia, stress hormones, metabolic stress.

Дата надходження до редакції 31.03.2022 р.

Дата рецензування 28.04.2022 р.

Дата підписання статті до друку 07.05.2022 р.