

Сахарный диабет и головной мозг: взгляд невролога

По материалам III украинского обучающего курса EASD

В апрельском выпуске нашей газеты мы писали о проходившем в г. Одессе III украинском обучающем курсе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), после чего начали серию публикаций по материалам этого семинара. Читателям тематического номера «Неврология, психиатрия, психотерапия» мы предлагаем ознакомиться с информацией, которую представил известный европейский специалист в области неврологии, руководитель Центра изучения когнитивных нарушений сосудистого генеза при Медицинском центре университета г. Утрехта (Нидерланды), профессор Гирт Ян Бьессельс (Geert Jan Biessels).

Исследовательская работа профессора Бьессельса, которую он проводит на базе возглавляемого им центра, а также отдела неврологии и нейрохирургии Института нейронаук Рудольфа Магнуса, посвящена проблеме влияния сахарного диабета (СД) на когнитивные функции, а также другим сосудистым причинам когнитивных нарушений и деменции. Этот ученый – один из основателей и интеллектуальных лидеров Утрехтской исследовательской группы по вопросам диабетической энцефалопатии и Утрехтской исследовательской группы по вопросам инсульта и когнитивных нарушений сосудистого генеза.

В начале своего выступления профессор Бьессельс отметил, что еще двадцать лет назад вопрос взаимосвязи углеводного обмена и работы головного мозга казался простым и понятным – как гипер-, так и гипогликемия приводят к нарушению функции нейронов и их повреждению. Однако в последние годы было установлено немало новых фактов, касающихся, с одной стороны, особенностей углеводного обмена в головном мозге, а с другой – роли головного мозга в регуляции углеводного обмена на уровне организма (секреции и высвобождения инсулина поджелудочной железой, продукции глюкозы печенью и т.д.). Стало понятно, что рассматриваемая проблема значительно сложнее и многограннее.

Глюкоза, инсулин и головной мозг

Достаточно длительное время считалось, что проникновение глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и ее поглощение клетками головного мозга являются исключительно инсулиннезависимыми процессами. Так, было установлено, что основные переносчики глюкозы, обеспечивающие ее транспорт через ГЭБ (GLUT-1) и внутрь нейронов (GLUT-3) не чувствительны к инсулину. Кроме того, предполагалось, что инсулин не проникает через ГЭБ.

Однако в дальнейшем в разных отделах мозга, в частности в гипоталамусе, был обнаружен инсулин и рецепторы к этому гормону. Было показано, что инсулин может проникать через ГЭБ при участии специфических рецепторов к инсулину в эндотелии ГЭБ, а несколько позже было установлено наличие в ГЭБ и глиальных клетках инсулинчувствительных (GLUT-4) и частично чувствительных к инсулину (GLUT-1) транспортеров глюкозы. Частичная зависимость поглощения и метаболизма глюкозы в головном мозге от инсулина у человека была подтверждена с помощью позитронно-эмиссионной томографии. И наконец, ученые установили, что не только β-клетки поджелудочной железы, но и нейроны некоторых отделов головного мозга способны секретировать инсулин.

Сегодня инсулин рассматривается как один из важнейших нейромодуляторов, который принимает участие в обеспечении не только энергетического гомеостаза головного мозга, но и когнитивных функций, таких как обучение и память, посредством защиты межнейронных синапсов и поддержания пластичности мозга.

Соответственно, при нарушении функции инсулина в головном мозге (снижении секреции этого гормона в мозге, уменьшении количества рецепторов к нему, инсулинорезистентности – как системной, так и непосредственно нейронов) происходит повреждение межнейронных синапсов. В результате уменьшается их количество, снижается пластичность головного мозга, что лежит в основе развития болезни Альцгеймера.

Следует отметить, что роль инсулина, инсулинорезистентности и инсулиноподобных факторов роста в патогенезе болезни Альцгеймера является очень многогранной и до конца не изученной.

Клинические аспекты проблемы «сахарный диабет и головной мозг»

Как уже было отмечено, значительные колебания уровня глюкозы в крови (как гипер-, так и гипогликемия) оказывают негативное влияние на нейроны и сосуды головного мозга. С клинической точки зрения проблему влияния нарушений углеводного обмена на головной мозг можно разделить на две большие категории – неврологические проявления острых нарушений углеводного обмена (гипогликемии, диабетического кетоацидоза, гипергликемического гиперосмолярного синдрома) и долгосрочное влияние СД на когнитивные функции.

Острые метаболические расстройства при сахарном диабете и головной мозг

Прежде чем перейти к описанию неврологической симптоматики острых метаболических осложнений СД, профессор Бьессельс привел краткое описание одного клинического случая и предложил участникам обучающего курса определить причину наблюдавшихся у пациента нарушений и тактику ведения.

Клинический случай № 1. Мужчина 77 лет, болеющий СД в течение 10 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии с левосторонним гемипарезом и дизартрией. Больной находился в состоянии сомнолентности. Уровень гликемии – 2,1 ммоль/л.

Чем вызвана подобная клиническая картина? Какую тактику следует выбрать врачу?

– Состояние вызвано гипогликемией. Необходимо провести компьютерную томографию головного мозга.

– Состояние вызвано гипогликемией. Следует назначить глюкозу внутривенно и ожидать улучшения состояния пациента.

– Состояние вызвано не гипогликемией, возможен инсульт. Провести КТ головного мозга, рассмотреть вопрос о проведении внутривенного тромболитика.

Мнения аудитории разделились, при этом среди слушателей нашлись сторонники каждого из трех вариантов. У врачей, выбравших третий вариант ответа, возникли сомнения относительно того, может ли гипогликемия сопровождаться очаговой неврологической симптоматикой. Профессор Бьессельс отметил, что это возможно.

Он напомнил, что уже при снижении уровня глюкозы крови до 4 ммоль/л включаются контррегуляторные механизмы, направленные на нормализацию гликемии, – повышение уровня глюкагона, катехоламинов, кортизола. Однако при этом еще не наблюдается никаких симптомов. При уровне гликемии 3,5 ммоль/л концентрация катехоламинов повышается настолько, что появляется вегетативная симптоматика – слабость, потливость, тремор, тахикардия и др. При снижении гликемии менее 3 ммоль/л развивается нейрогликопения с соответствующей неврологической симптоматикой – когнитивной дисфункцией, нарушениями поведения, расстройствами сознания, судорогами и иногда фокальным неврологическим дефицитом.

Именно гипогликемия (нейрогликопения) стала причиной левостороннего пареза и дизартрии в представленном клиническом случае. Однако учитывая очаговую неврологическую симптоматику и пожилой возраст пациента, проведение КТ или МРТ все же было необходимо, чтобы исключить возможность инсульта, который мог иметь место одновременно с гипогликемией. У этого больного МРТ (в режимах FLAIR, T2-взвешенных изображений, МРТ-ангиография) позволила исключить инсульт. Через 12 часов после введения глюкозы состояние пациента полностью нормализовалось.

Острые церебральные расстройства могут развиваться не только при тяжелой гипогликемии, но и при выраженной гипергликемии – диабетическом кетоацидозе (ДКА) и гипергликемическом гиперосмолярном синдроме (ГГС), патогенез которых представлен на рисунке 1.

ДКА развивается достаточно быстро – в течение нескольких часов или дней. Это состояние может проявляться полиурией, полидипсией, признаками дегидратации, тошнотой, рвотой, болью в животе. Могут быть нарушения сознания; очаговый неврологический дефицит отмечается редко.

ГГС развивается медленнее – в течение нескольких дней и даже недель. Как и ДКА, это состояние может проявляться полиурией, полидипсией, признаками дегидратации, возможна потеря массы тела. При ГГС могут иметь место нарушения сознания, галлюцинации, парциальные припадки и чаще чем при ДКА наблюдается очаговый неврологический дефицит (гемианопсия, гемипарез, гемипализм, гемихорея, «порхающий» тремор).



Гирт Ян Бьессельс

То, что ГГС может проявляться фокальной неврологической симптоматикой, профессор Бьессельс проиллюстрировал еще одним клиническим примером.

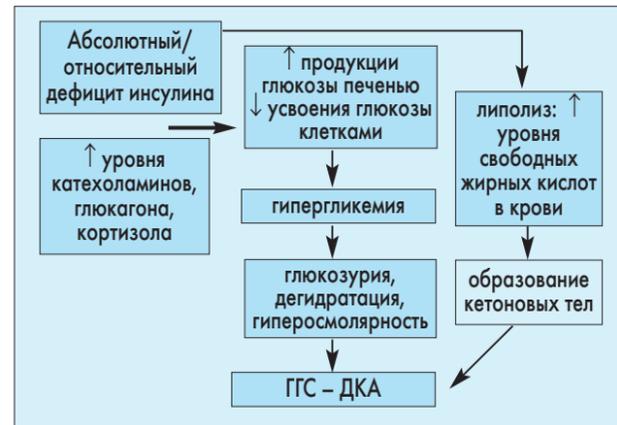


Рис. 1. Патогенез ГГС и ДКА

Клинический случай № 2. Женщина, 61 год, поступила с остро развившейся правосторонней гемипарезом. На КТ обнаружен гиперинтенсивный очаг, в то время как для острых нарушений мозгового кровообращения характерны очаги пониженной плотности. МРТ показала участок с гиперинтенсивным сигналом в режиме T1-взвешенных изображений и гипоинтенсивным в режиме T2-взвешенных изображений, что также свидетельствовало не в пользу ишемического инсульта. Нарушения углеводного обмена в анамнезе отсутствовали, однако результаты лабораторного обследования позволили установить этой пациентке диагноз впервые выявленного СД и ГГС.

Таким образом, острые гипо- и гипергликемические состояния могут проявляться фокальным неврологическим дефицитом. Поэтому у каждого пациента с очаговой неврологической симптоматикой и/или нарушениями сознания обязательно необходимо определять уровень гликемии даже при отсутствии СД в анамнезе.

Снижение когнитивных функций и деменция при сахарном диабете

Голландская старинная гравюра Trap des Ouderdoms («Лестница старости»), представленная на рисунке 2, прекрасно иллюстрирует динамику когнитивных функций у человека в течение жизни – постепенное повышение в детстве, юности и молодом возрасте, выход на плато во взрослом возрасте и незначительное или же более выраженное снижение в пожилом/старческом возрасте, вплоть до сенильной деменции.

При СД когнитивная дисфункция развивается раньше и встречается чаще, чем в общей популяции. Так, при СД 1 типа некоторое снижение когнитивных функций отмечается уже в молодом возрасте и иногда даже в детстве. При СД 2 типа снижение происходит, как правило, в пожилом



Рис. 2. Голландская гравюра Trap des Ouderdoms («Лестница старости»), иллюстрирующая динамику когнитивных функций у человека в течение жизни

возрасте (но несколько раньше, чем в общей популяции), однако у некоторых больных когнитивная дисфункция может наблюдаться и в более молодом возрасте.

В метаанализе, проведенном в 2005 г. группой авторов во главе с А.М.А. Brands, среди которых был и профессор Бьессельс, было показано незначительное или умеренно выраженное, но при этом статистически достоверное снижение когнитивных функций у молодых пациентов с СД 1 типа по сравнению с лицами контрольной группы соответствующего возраста. Так, величина эффекта (коэффициента Кохена d) для разных показателей когнитивных функций варьировала от $-0,3$ до $-0,7$. Кривая Гаусса, отражающая распределение показателей когнитивных функций в группе больных СД 1 типа, была несколько сдвинута влево относительно кривой Гаусса в контрольной группе. Соответственно пациентам с клинически значимой когнитивной дисфункцией среди больных СД 1 типа было немного больше, чем в контрольной группе (рис. 3).

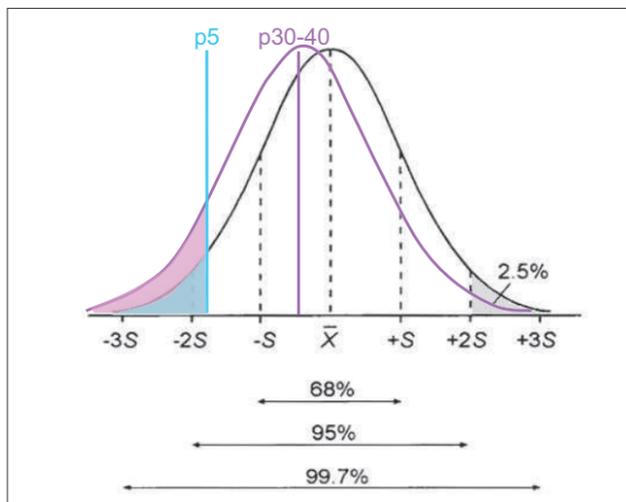


Рис. 3. Кривые Гаусса, демонстрирующие распределение показателей когнитивной функции в контрольной группе (черная кривая) и в группе больных СД 1 типа (фиолетовая кривая)

Умеренное снижение когнитивных функций, зафиксированное в этом метаанализе у молодых пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой, скорее всего, не будет заметным в повседневной жизни. Однако оно может проявляться в профессиональной деятельности пациентов, требующей высокого уровня концентрации и устойчивости внимания, большой скорости обработки информации, хорошей памяти и т.д.

Основными ограничениями включенных в этот метаанализ исследований был их одномоментный (поперечный) характер и относительно молодой возраст пациентов. Авторы метаанализа предположили, что при более длительном анамнезе СД 1 типа снижение когнитивных функций может оказаться более выраженным, и провели соответствующее исследование с участием больных СД 1 типа более старшего возраста (>50 лет, средний возраст – 65 лет) (А.М.А. Brands et al., 2006). Однако и в этом случае были получены похожие результаты. Так, несмотря на то, что пациенты с СД 1 типа несколько чаще сообщали о возникающих у них когнитивных проблемах, результаты выполнения специальных тестов для оценки когнитивных функций были лишь незначительно хуже по сравнению с контрольной группой (величина эффекта $<0,4$). При этом статистически достоверная разница была получена только для одного показателя – скорости обработки информации. Авторы сделали вывод о том, что когнитивные функции даже при длительном течении СД 1 типа нарушаются незначительно по сравнению с лицами соответствующего возраста без нарушений углеводного обмена.

Эти выводы подтверждаются и результатами длительного наблюдения за 1144 больными СД 1 типа относительно молодого возраста, принимавшими участие в исследовании DCCT (программа DCCT/EDIC). Так, спустя 18 лет ухудшение показателей когнитивных функций у этих пациентов по сравнению с исходными данными было очень незначительным. Также важно отметить, что в этом исследовании не была установлена существенная разница между группами стандартной и интенсивной инсулинотерапии по динамике показателей когнитивных функций.

Исследования с применением методов визуализации головного мозга показали, что у пациентов с СД 1 типа отмечаются небольшие изменения по сравнению со здоровыми лицами того же возраста. Прежде всего это кортикальная и субкортикальная атрофия в некоторых отделах полушарий головного мозга, а также незначительное поражение церебральных сосудов, преимущественно у лиц старше 50 лет.

Что касается пациентов с СД 2 типа, то следует помнить, что значительную часть среди них составляют лица пожилого возраста, для которых характерно физиологическое, связанное со старением, снижение когнитивных функций. Основной вопрос заключается в том, отмечается ли при СД 2 типа более выраженное ухудшение когнитивных функций по сравнению с лицами такого же возраста, но без нарушений углеводного обмена.

Систематический обзор, проведенный профессором Бьессельсом и его коллегами (E. van den Berg et al., 2009), показал, что СД 2 типа является независимым фактором риска нарушений когнитивных функций, особенно у лиц старше 65 лет. Однако это ухудшение является умеренным, как и в случае СД 1 типа (в исследование не включали пациентов с деменцией). Так, средняя величина эффекта для основных показателей когнитивных функций составила от $-0,3$ до $-0,5$.

Является ли разница показателей когнитивных функций между больными СД 2 типа и их сверстниками без диабета постоянной или увеличивается с течением времени? В 4-летнем проспективном исследовании этих же авторов (E. van den Berg et al., 2010) было подтверждено, что для когорты больных СД 2 типа (без деменции) характерны более низкие показатели когнитивных функций по сравнению с контрольной группой. Однако различия по скорости снижения оцениваемых показателей между группами в течение 4-летнего периода наблюдения не были статистически достоверными. Поэтому авторы этого исследования пришли к выводу о том, что снижение когнитивных функций, связанное с СД 2 типа, происходит очень медленно, в течение длительного периода времени.

Как и в случае СД 1 типа, у больных СД 2 типа (без деменции) при применении методов визуализации головного мозга были установлены незначительные или умеренно выраженные изменения по сравнению с лицами контрольной группы: уменьшение общего объема головного мозга, увеличение объема периферической спинномозговой жидкости и желудочков головного мозга, что свидетельствует о церебральной атрофии, а также увеличение объема участков белого вещества с гиперинтенсивным сигналом. При этом 4-летнее наблюдение показало, что с течением времени оцениваемые параметры ухудшаются как у больных СД 2 типа, так и у лиц контрольной группы, однако в группе пациентов с СД скорость увеличения объема латеральных желудочков головного мозга была несколько выше ($p=0,047$). Это позволило авторам сделать вывод о том, что СД 2 типа ассоциируется с более быстрым прогрессированием церебральной атрофии по сравнению с лицами соответствующего возраста без диабета (J. De Bresser et al., 2010).

В то время как снижение когнитивных функций у больных СД без деменции по сравнению с контролем является весьма умеренным, риск развития деменции (грубых нарушений когнитивных функций, оказывающих клинически значимое влияние на поведение и повседневную активность пациентов) у них в 1,5-2 раза выше, чем в общей популяции (G.J. Biessels et al., 2006) (рис. 4А). При этом повышен риск как сосудистой деменции, так и болезни Альцгеймера (рис. 4Б, В).

Следует отметить, что до 65 лет риск развития деменции невысок как у лиц без диабета, так и у больных СД. После 65-70 лет риск существенно возрастает в обеих группах, однако в значительно большей степени у больных СД. Так, по данным L.J. Launer et al. (1999), в возрасте 85 лет частота развития деменции в общей популяции составляет около 50 случаев на 1 тыс. человек в год, а в когорте больных СД этот показатель достигает 80 случаев (рис. 5).

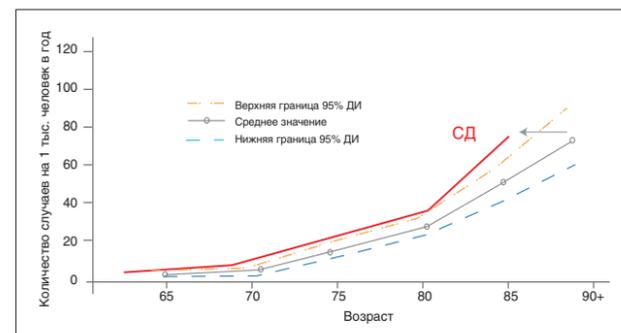


Рис. 5. Частота развития деменции в зависимости от возраста в общей популяции и среди больных СД

Суммируя изложенную информацию, следует обратить внимание на такие ключевые положения.

- Для СД 1 и 2 типа характерно незначительное снижение когнитивных функций по сравнению с лицами соответствующего возраста без диабета. Это снижение отмечается во всех возрастных группах, очень медленно прогрессирует и не должно рассматриваться врачами как стадия предеменции (снижение когнитивных функций при СД и ассоциирующаяся с диабетом деменция – это две разные клинические проблемы).
- В то же время при СД существенно повышен риск развития деменции, которая поражает лиц пожилого и старческого возраста и характеризуется быстрым снижением когнитивных функций.

Представив эпидемиологические данные о распространенности когнитивной дисфункции и деменции среди больных СД, профессор Бьессельс дал участникам обучающего курса следующие практические рекомендации.

При наблюдении больных СД моложе 65 лет необходимо помнить:

- Что риск развития клинически значимых когнитивных нарушений/деменции в этом возрасте низкий.
- Что-либо предпринимать следует только тогда, когда пациент предъявляет жалобы, характерные для когнитивной дисфункции.
- При наличии жалоб необходимо провести психоневрологическую оценку: выяснить характер нарушений, их тяжесть, динамику, влияние на повседневную деятельность больного, исключить депрессивное расстройство.
- При незначительном/умеренном снижении когнитивных функций:
 - следует объяснить пациенту, что причиной его жалоб может быть СД;
 - необходимо наблюдать больного в динамике;
 - специфическое фармакологическое лечение не требуется.

При наблюдении больных СД старше 65 лет следует помнить:

- Что риск развития клинически значимых когнитивных нарушений/деменции в этом возрасте достаточно высокий (до 20% у лиц старческого возраста).
- Даже при их наличии пациент может не предъявлять никаких жалоб, поэтому необходима высокая степень настороженности врача.
- Наличие клинически значимых когнитивных нарушений/деменции ассоциируется с:

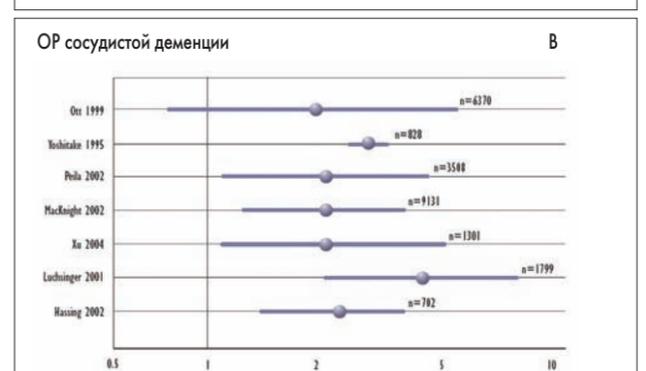
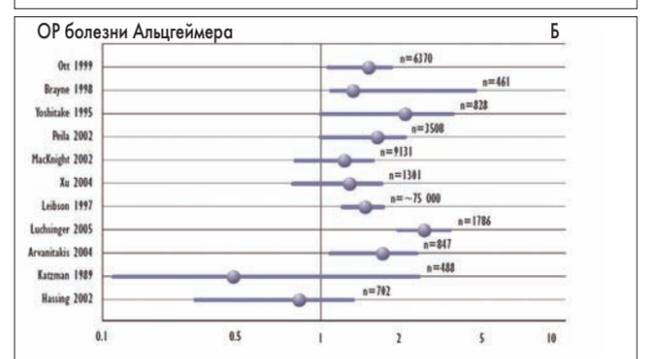
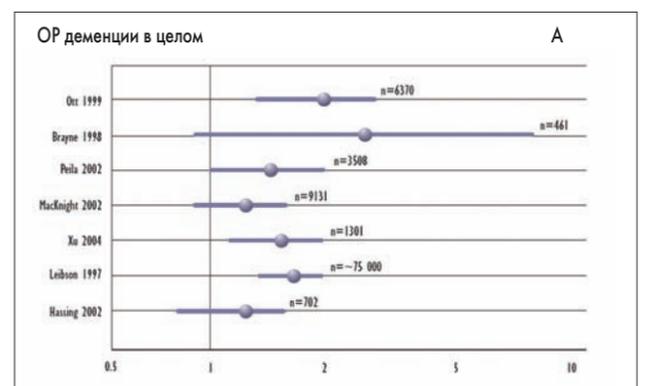


Рис. 4. Относительный риск развития деменции у больных СД по сравнению с лицами без диабета по данным систематического обзора G.J. Biessels et al. (2006)

- более частыми госпитализациями;
- проблемами с самоконтролем СД;
- более высоким риском тяжелых гипогликемий (при деменции ОР=3).

– Желательно проведение рутинного скрининга для выявления когнитивной дисфункции.

При подозрении клинически значимой когнитивной дисфункции/деменции у больного СД:

– Диагностический процесс такой же, как и у лиц без СД: анамнез, тесты для оценки когнитивных функций, лабораторные и инструментальные исследования для исключения других заболеваний.

– Необходимо определить тяжесть когнитивных нарушений, их динамику, выявить потенциальные факторы риска, помимо возраста и СД.

– Схема ведения больных такая же, как и в случае деменции у лиц без СД: фармакотерапия (ингибиторы холинэстеразы, симптоматические средства), психологическая поддержка, обучение, уход за пациентом.

– Особое внимание необходимо уделить контролю гликемии и факторов кардиоваскулярного риска (курения, артериальной гипертензии, дислипидемии и др.).

Подготовила Наталья Мищенко