

Стан когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу

Н.М. Жердьова,
Б.М. Маньковський

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Резюме. Ускладнення цукрового діабету (ЦД), такі як ретинопатія та нефропатія, як правило, розвиваються на тлі тривалого перебігу діабету, перш ніж стати клінічно вираженими, а когнітивні порушення з'являються вже на ранніх стадіях діабету 1-го типу. Ще в дослідженні DCCT було показано, що глікемія відіграє важливу роль у роботі когнітивної сфери. Вік, в якому виникає ЦД 1-го типу (ЦД1), стать, рівень освіти також мають значення для формування когнітивної дисфункції. **Мета** — вивчення впливу статі, освіти, віку на момент початку розвитку діабету на стан когнітивної функції в молодих хворих на ЦД1. **Матеріал і методи.** Обстежено 33 пацієнти із ЦД1 — 17 жінок і 16 чоловіків. Оцінку порушення когнітивних проявів проводили зранку за допомогою таких методів: тест «5 слів», шкала оцінки психічного статусу, батарея тестів на лобну дисфункцію, тест малювання годинника. **Результати.** Виявлено негативний зв'язок між віком на початок захворювання та станом когнітивної функції за показниками шкали MMSE. Не помічено різниці у виконанні нейрофізіологічних тестів залежно від статі та освіти. За даними регресійного аналізу впливу статі, освіти та віку пацієнтів із ЦД1 на стан когнітивної функції взаємозв'язку не виявлено. **Висновки.** Існує негативний взаємозв'язок між віком на початок захворювання та показниками когніції за шкалою MMSE. У пацієнтів із ЦД1, яким на момент діагностики захворювання виповнилося 14 років і більше, показники когнітивної функції за даними БЛД, MMSE та тесту малювання годинника є вірогідно гіршими порівняно з такими у хворих, у яких ЦД1 розвинувся у віці до 14 років.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, когнітивна функція, вік, стать, освіта.

Наявність когнітивної дисфункції на тлі цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) визначено ще 1922 року і з того часу проведено багато досліджень, спрямованих на ліпше розмежування її сфери та масштабів [1]. Глікемія відіграє важливу роль у формуванні когнітивної функції. Зокрема, 18-річне спостереження в дослідженні DCCT (Diabetes Control and

Complications Trial) показало, що пацієнти із ЦД1 із середнім рівнем глікованого гемоглобіну менше від 7,4% значно ліпше виконували психометричні тести порівняно з особами, які мали рівень HbA_{1c} понад 8,8% [2]. Крім того, в умовах гострої гіперглікемії у хворих на ЦД1 і ЦД2 було виявлено уповільнення всіх когнітивних функцій [3-5].

Такі ускладнення ЦД, як ретинопатія та нефропатія, як правило, формуються на тлі тривалого перебігу діабету, перш ніж стати клінічно вираженими, а когнітивні порушення

* Адреса для листування (Correspondence): Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.М. Жердьова, Б.М. Маньковський

з'являються вже на ранніх стадіях ЦД1. Дефіцит когнітивної функції виявляється вже через 2 роки після діагностування в дітей ЦД1 і супроводжується порушенням загального інтелекту, лексики, швидкості обробки інформації та навчання [6]. Через шість років після діагностики ці ж діти мали порушення інтелекту, уваги, швидкості обробки інформації, довгострокової пам'яті та виконавчих функцій [7]. Результати метааналізу 33 досліджень, метою якого було дослідження впливу повторних епізодів гіпоглікемії та неадекватного метаболічного контролю на ступінь когнітивних порушень у пацієнтів із ЦД1, продемонстрували в них зниження інтелекту [8]. Хоча когнітивні порушення в пацієнтів мали легкий або помірний ступінь, зроблено висновок, що навіть легка форма когнітивної дисфункції може перешкоджати повсякденній діяльності та адекватній реакції в складніших ситуаціях, що може призвести до інвалідації пацієнта [8]. Вік початку ЦД1 також може впливати на формування когнітивної дисфункції, оскільки ті діти, в яких ЦД розвинувся у віці до 4 років, мали більш виражені порушення виконавчих функцій порівняно з тими, в яких діабет розвинувся після 14-річного віку [9].

Метою даного дослідження було вивчення впливу статі, освіти, віку на момент початку ЦД1 на стан когнітивної функції в молодих хворих.

Матеріали та методи

Обстежено 33 пацієнти із ЦД1 – 17 жінок і 16 чоловіків. Критеріями виключення з дослідження були наявність інсульту, черепно-мозкової травми, зловживання алкоголем, професійних захворювань, які б могли вплинути на стан когніції, ЦД іншого типу. За віком пацієнтів розподілили на 5 груп: 1-а – 19-24 роки, 2-а – 25-29 років, 3-я – 30-34 роки, 4-а – 35-39 років, 5-а – 40-44 роки. Стан когніції вивчали залежно від тривалості освіти. До групи 1 включено пацієнтів із тривалістю навчання 15 і більше років, до групи 2 – від 11 до 14 років, до групи 3 – 8-10 років, до групи 4 – менше від 7 років. На 3 групи пацієнтів розподілили залежно від віку на момент початку ЦД: 1-а – 4 роки та менше, 2-а – від 5 до 13 років, 3-я – 14 років і більше.

Оцінку порушення когнітивних проявів проводили зранку за допомогою таких методів: тест «5 слів», шкала оцінки психічного статусу (MMSE), батарея тестів на лобну дисфункцію (БЛД), тест малювання годинника.

В оцінці результатів шкали MMSE, за якою визначають орієнтування в часі, в місці, запам'ятовування, концентрацію уваги та рахування, згадування, мову та праксис, якщо хворий набирає від 30 до 28 балів, це означає відсутність когнітивних порушень, 27-24 бали – переддементні когнітивні порушення, 23-20 балів – легкі дементні порушення, 19-11 балів – помірні порушення, 10 балів і менше – тяжку деменцію [10-12]. БЛД включає визначення концептуалізації, швидкості мовлення, динамічного праксису, просту та складну реакцію вибору та дослідження хапальних рефлексів. Набирання 18-16 балів відповідає нормальним когнітивним функціям, 15-12 балів – помірній лобній дисфункції з відсутністю деменції, 11 балів і менше – деменції лобного типу [13-15].

Також хворому пропонували намалювати годинник, який показує певний час. Оцінка зображеного годинника в 9 балів і менше свідчить про клінічно значущі когнітивні порушення [16]. Для тесту «5 слів» згадування хворим менше від 8 слів також оцінюється як прояв когнітивних порушень [17].

Спочатку проводили описову статистику. Кількісні ознаки наведено як середнє арифметичне \pm статистична похибка середнього арифметичного або%. Порівняння середніх даних між групами проводили за допомогою t-тесту для незалежних вибірок. Взаємозв'язок між показниками визначали за допомогою лінійного регресійного аналізу, дані наведено у вигляді нестандартизованого коефіцієнта (B) і 95% довірчого інтервалу для B (95% ДІ) з поправкою на вік і рівень освіти та наявність гіпоглікемії з використанням програми SPSS23 для Windows. Різницю вважали статистично значущою за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік хворих становив $31,93 \pm 1,28$ року. Середній рівень HbA1c – $8,74 \pm 1,55\%$. Середня тривалість захворювання на ЦД становила $9,03 \pm 8,02$ року, середній вік на момент початку

Оригінальні дослідження

ЦД – 22,3±1,91 року (мінімальний – 3 роки, максимальний – 39 років). Серед обстежених артеріальну гіпертензію в анамнезі виявлено у 27,3% випадків, нейропатію – в 39,4%, епізоди гіпоглікемії (<3,9 ммоль/л) за останні 3 місяці – в 63,6%.

Усі пацієнти отримували інсулінотерапію: 12,5% – постійне підшкірне введення інсуліну (ПОМП), 40,6% – препарати людського інсуліну, 46,9% – аналоги людського інсуліну.

Як видно з **таблиці 1**, вірогідної різниці у виконанні тестів між чоловіками та жінками не було. Також не виявлено різниці між показниками за віком (**табл. 2**). Водночас за тривалістю освіти лише за даними БЛД вірогідно гірший показник був у групі 3 порівняно з групою 2 (**табл. 3**), з іншими групами та за іншими показниками різниці не помічено. Зниження показника БЛД саме в цій групі, ймовірно, пов'язано з іншими чинниками, які могли призвести до погіршення когнітивної функції, а саме з нестабільною глікемією, наявністю гіпоглікемії тощо.

За результатами оцінки когнітивної функції залежно від віку на момент встановлення діагнозу ЦД1 досліджувані показники були вірогідно гіршими за такі в першій і другій групах (**табл. 4**).

Таблиця 1. Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від статі, М±m

Тест	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=17)
«5 слів», n	7,05±0,56	7,68±0,46
Малювання годинника, бали	8,88±0,41	8,68±0,32
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	26,47±0,60	27,37±0,46
БЛД, бали	15,29±0,69	16,06±0,50

Таблиця 2. Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від віку, М±m

Тест	Група 1 (n=7)	Група 2 (n=6)	Група 3 (n=5)	Група 4 (n=8)	Група 5 (n=7)
«5 слів», n	7,42±1,06	7,16±1,13	7,20±1,01	7,75±0,55	7,14±0,59
Малювання годинника, бали	8,42±0,57	9,83±0,16	8,00±1,09	8,87±0,39	8,71±0,56
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	27,71±0,68	26,16±1,30	26,80±1,39	27,50±0,56	26,14±0,63
БЛД, бали	16,42±0,86	15,33±1,58	15,40±0,92	15,87±0,74	15,14±0,91

Таблиця 3. Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від тривалості освіти, М±m

Тест	Група 1 (n=1)	Група 2 (n=4)	Група 3 (n=10)	Група 4 (n=18)
«5 слів», n	6,00±0,00	8,59±0,64	6,60±0,85	7,61±0,42
Малювання годинника, бали	10,00±0,00	8,75±0,75	9,00±0,33	8,61±0,41
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	28,00±0,00	27,00±0,91	25,80±0,80	27,44±0,48
БЛД, бали	18,00±0,00	16,75±0,75	14,00±0,95*	16,22±0,46

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 2 (p<0,05).

Таблиця 4. Показники когнітивних функцій у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу залежно від віку на момент початку цукрового діабету, М±m

Тест	Група 1 (n=4)	Група 2 (n=4)	Група 3 (n=25)
«5 слів», n	7,75±0,85	9,00±1,00	7,04±0,42
Малювання годинника, бали	9,75±0,25	8,75±0,75	8,64±0,31*
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	27,75±0,62	28,75±0,25	26,48±0,46**
БЛД, бали	16,00±1,41	17,75±0,25	15,28±0,50**

Примітка: * — вірогідна різниця з показником групи 1 (p<0,05); ** — вірогідна різниця з показником групи 2 (p<0,05).

Таблиця 5. Взаємозв'язок між віком на момент виявлення цукрового діабету та когнітивними функціями за даними нейропсихологічних тестів, В (ДІ 95%)

Тест	Вік на момент виявлення цукрового діабету
«5 слів», n	-0,35 (-3,77/0,42)
Малювання годинника, бали	-0,16 (-2,08/0,98)
Шкала оцінки психічного статусу (MMSE), бали	-0,49 (-4,46/-0,59) p=0,01
БЛД, бали	-0,31 (-4,20/0,63)

За даними регресійного аналізу впливу статі, тривалості освіти та віку пацієнтів на характеристики когнітивної функції в пацієнтів із ЦД1 молодого віку взаємозв'язку не помічено.

Виявлено негативний зв'язок між віком на початок захворювання та станом когнітивної функції за показниками шкали MMSE (**табл. 5**).

За даними регресійного аналізу виявлено негативний взаємозв'язок між віком пацієнта на момент встановлення діагнозу ЦД1 і результатами виконання тесту MMSE (**рис.**).

Хоча є свідчення, що вік на момент встановлення діагнозу ЦД1 до 14 років є чинником

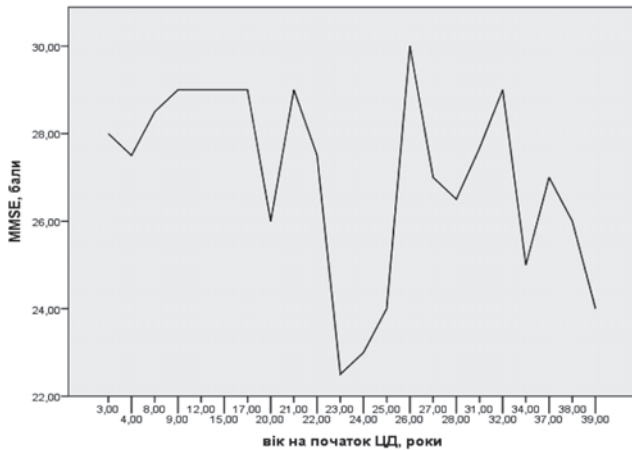


Рис. Взаємозв'язок між когнітивними функціями пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу та віком на початок захворювання за даними шкали MMSE.

ризик зниження когнітивних функцій [9], у нашому дослідженні отримано протилежні результати. Саме пацієнти віком до 14 років на час діагностування ЦД1 мали найліпші показники. Можливо, це пов'язано з більшою обізнаністю стосовно діабету, ліпшою компенсацією та низькою частотою гіпоглікемій. А можливо, це зумовлено жорсткішим контролем на початку захворювання з боку батьків, що, у свою чергу, привело до ліпшої компенсації захворювання. Водночас пацієнти віком 21-25 років мали найгірші показники, що також можна пов'язати з поведінковою реакцією та небажанням дотримувати жорсткого контролю в цьому віці.

Висновки

- У молодих пацієнтів із ЦД1 не помічено вірогідної різниці між показниками нейропсихологічних тестів за віком і статтю.
- Не виявлено вірогідної різниці між показниками нейропсихологічних тестів за тривалістю освіти, крім результатів БЛД у групах із тривалістю освіти 8-10 років і 11-14 років, де показники були гіршими, що, можливо, пов'язано з іншими чинниками впливу.
- У пацієнтів із ЦД1, яким на момент діагностики захворювання виповнилося 14 років і більше, показники когнітивної функції за даними БЛД, MMSE та тесту малювання годинника є вірогідно гіршими порівняно з показниками пацієнтів, які захворіли у віці до 14 років.
- За даними регресійного аналізу з поправкою на стать, вік, тривалість освіти та наявність гіпоглікемічних станів виявлено негативний кореляційний взаємозв'язок між віком на початок захворювання та показниками когніції за шкалою MMSE. Що менший вік початку захворювання, то ліпшими є результати тесту.
- Необхідно враховувати ці дані для оцінки когнітивних порушень у пацієнтів молодого віку із ЦД1, а також розробляти майбутні напрямки досліджень, які необхідні для розуміння цього часто знехтуваного ускладнення діабету.

Список використаної літератури

- Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Jun;29(4):494-511.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1842-52.
- Cox DJ, Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Summers KH, McCall A, Grimm KJ, et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):71-7.
- Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care.* 1997 May;20(5):803-10.
- Sommerfield AJ, Deary IJ, Frier BM. Acute hyperglycemia alters mood state and impairs cognitive performance in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004 Oct;27(10):2335-40.
- Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998 Mar;21(3):379-84.
- Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2001 Sep;24(9):1541-6.
- Brands MA, Biessels GJ, De Haan HF, Kappelle LJ, Kessels PC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005 Mar;28(3):726-35.
- Kodl ChT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2008 Jun; 29(4): 494-511.
- Pangman VC, Sloan J, Guse L. An examination of psychometric properties of the mini-mental state examination and the Standardized Mini-Mental State Examination: implications for clinical practice. *Appl Nurs Res.* 2000 Nov;13(4):209-13.
- Mungas D. In-office mental status testing: a practical guide. *Geriatrics.* 1991; 46 (7):54-8, 63, 66.
- Molloy D, Standish TIM. Mental status and neuropsychological assessment. A guide to the Standardized Mini-Mental State Examination. *InternPsychogeriatrics.* 1997; 9 Suppl 1:87-94.
- Lavarone A, Ronga B, Pellegrino L, Loré E, Vitaliano S, Galeone F, et al. The Frontal Assessment Battery (FAB): normative data from an Italian sample and performances of patients with Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Funct Neurol.* 2004 Jul-Sep;19(3):191-5.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology.* 2000 Dec 12;55(11):1621-6.
- Kopp B, Rösser N, Tabelaing S, Stürenburg H, Haan B, Karnath H, et al. Performance on the Frontal Assessment Battery is sensitive to frontal lobe damage in stroke patients. *BMC Neurol.* 2013 Nov 16;13:179.

Оригінальні дослідження

16. Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age Ageing*. 1998; 27: 399-403.
17. Mazzoleni R, Peeters JC, Lakaye A, Decock C, Uytendaele P, Jacquy J. The five-word test in memory deficiency. *Rev Med Brux*. 2004;25(5):437-41.

(Надійшла до редакції 14.09.2017 р.)

Состояние когнитивных функций у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Н.Н. Жердева, Б.Н. Маньковский

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме. Введение. Осложнения сахарного диабета (СД), такие как ретинопатия и нефропатия, как правило, возникают при длительном течении диабета, прежде чем стать клинически выраженными, а когнитивные нарушения проявляются уже на ранних стадиях СД 1-го типа (СД1). Еще в исследовании DCCT было показано, что гликемия играет важную роль в состоянии когнитивной функции. Возраст начала СД1, пол, уровень образования также могут участвовать в формировании когнитивной дисфункции. **Цель исследования** — изучить влияние пола, образования, возраста на момент диагностики СД1 на состояние когнитивной функции у молодых больных. **Материалы и методы.** Обследованы 33 пациента с СД1 — 17 женщин и 16 мужчин. Оценку когнитивных проявлений проводили утром с помощью следующих методов: тест «5 слов», шкала оценки психического статуса, батарея тестов на лобную дисфункцию, тест рисования часов. **Результаты.** Обнаружена отрицательная связь между возрастом до начала заболевания и состоянием когнитивной функции по показателям шкалы MMSE. Не замечено различия в выполнении нейрофизиологических тестов между группами по полу и продолжительности образования. По данным регрессионного анализа влияния пола, длительности образования и возраста пациентов на состояние когнитивной функции у молодых пациентов с СД1 взаимосвязи не обнаружено. **Выводы.** Существует отрицательная взаимосвязь между возрастом до начала заболевания и показателями когнитивной функции по шкале MMSE. У пациентов с СД1, которым на момент диагностики заболевания исполнилось 14 лет и более, показатели

когнитивной функции по данным БЛД, MMSE и теста рисования часов оказались худшими, чем у заболевших в возрасте до 14 лет.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, когнитивная функция, возраст, пол, образование.

The state of cognitive function in patients with type 1 diabetes mellitus

N.N. Zherdova, B.N. Mankovsky

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract. Introduction. Complications of diabetes mellitus (DM), such as retinopathy and nephropathy, usually occur with prolonged course of diabetes before becoming clinically pronounced, and the cognitive impairments are manifested at the early stages of type 1 diabetes. In the DCCT study, it was shown that the level of glycemia plays an important role in the state of cognitive function. Age of onset of type 1 diabetes, sex, level of education can also contribute to the presence of cognitive dysfunction. **The aim** was to study the effect of sex, education, age on the state of cognitive function in patients with type 1 diabetes of young age at the time of diabetes onset. **Materials and methods.** We examined 33 patients with type 1 diabetes, 17 of them were women and 16 — men. An evaluation of cognitive disturbance was carried out in the morning using the following methods: a «5 words» test, a MMSE, a FAB on frontal dysfunction, an assessment of a clock drawing test. **Results.** A negative relationship was found before the onset of the disease between age and the state of cognitive function by the MMSE scale. There was no difference in the performance of neurophysiological tests between groups by sex and education. No correlation was found by the data of regression analysis when studying the effect of patient sex, education and age on the state of cognitive function in patients with diabetes mellitus. **Conclusions.** A negative relationship was found between the age before the onset of the disease and the cognition scores in the MMSE scale. In patients with type 1 diabetes, who at the time of the disease diagnosis was 14 years or more, the cognitive function indicators according to BPD, MMSE and the clock drawing test were significantly worse compared to patients who were under 14 years old. **Keywords:** type 1 diabetes, cognitive function, age, sex, education.