

## КЛІНІЧНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

### **ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ\***

**Жердьова Н. М.<sup>1,2</sup>, Маньковський Б. М.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
кафедра діабетології, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна  
[nadejda05.1977@gmail.com](mailto:nadejda05.1977@gmail.com)

На сьогоднішній день ми використовуємо стратегію лікування орієнтовану на індивідуальні потреби пацієнта. В стратегії управління цукровим діабетом (ЦД) ми завжди підкреслюємо роль пацієнта, як важливого члена команди і зосереджуємо увагу на самоконтролі, виконанні призначень, самообслуговуванні, тобто заходів необхідних для досягнення компенсації цукрового діабету. Для пацієнтів із ЦД порушення когнітивних функцій можуть мати негативні наслідки у досягненні мети з компенсації захворювання. Когнітивні функції включають: пам'ять, навчання, розумову гнучкість, увагу і виконавчу функцію. Виконавчі функції особливо важливі, оскільки вони включають поведінку, таку як розуміння конкретної проблеми, вирішення проблем, судження, припинення або зміна старих звичок, а також початок нових

звичок. Всі ці поведінкові реакції важливі, коли пацієнтів просять виконувати складні завдання, такі як узгодження дози інсуліну з вмістом вуглеводів, прогнозуючи вплив фізичної активності на глюкозу в крові, або навіть визнаючи та лікуючи відповідну гіпоглікемію. Когнітивні розлади зумовлюють нездатність пацієнта виконувати комплекс лікувальних заходів, включаючи дотримання медичного режиму, розпізнавання погіршення стану. Зазвичай такі хворі не завжди з належною увагою ставляться до призначень лікаря. Відомо, що наявність цукрового діабету збільшує ризик деменції у 1,5–2,0 рази [1]. Тому, рання діагностика та профілактика когнітивної дисфункції у осіб з вперше виявленим цукровим діабетом є важливою умовою для подальшого збереження когніції, оскільки її зниження за-

\* Роботу виконано в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедра діабетології та ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України».

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ та НАН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 11.06.2019.

важає участі пацієнтів у лікуванні діабету. У пацієнтів з вперше виявленим ЦД препаратом призначення першого ряду є метформін. Нещодавні дослідження показали, що метформін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр, захищаючи нейрони від запалення і поліпшуючи енергетичний обмін мозку [2–5]. Деякі автори показали,

що метформін може поліпшити когнітивну функцію у пацієнтів з аномальним метаболізмом глюкози, за рахунок впливу на інсулінорезистентність [1, 3].

Тому **метою** нашої роботи було визначити вплив метформіну на стан когнітивних функцій у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження, тривалістю 3 місяці, було включено 60 пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (43 жінок та 17 чоловіків). Критерієм включення було: вік старше 40 років, вперше виявлений цукровий діабет 2 типу, відсутність в анамнезі прийому будь яких цукрознижувальних препаратів. Збережена можливість спілкуватись та розуміти завдання, вміння читати та писати українською або російською мовами, підписана форма інформованої згоди пацієнта. Критерії виключення: наявність іншого типу цукрового діабету, наявність депресії, інсульту в анамнезі, черепно-мозкової травми в анамнезі, алкогольна залежність, професійні захворювання, які б могли мати вплив на дослідження. Всі пацієнти розмовляли та розуміли українську та/або російську мови. Всі когнітивні тести проводились зранку. Перед початком дослідження пацієнтам визначали рівень глікемії. Оцінка порушення когнітивних проявів до лікування та через 3 місяці проводилась за допомогою наступних методів, до них належать: RAVLT 3 частини: безпосереднє відтворення (частина 1–5), відстрочене відтворення, функція розпізнавання;

TMT частина А та В; DSFB; VFT (частина тварини); DSST 120 с; SCT (частина 1–3) [6]. Всі пацієнти отримували у якості цукрознижувальної терапії метформін, який був представлений трьома представниками цієї групи: Глюкофаж XR, Діаформін СР та Метамін СР. Дані були аналізовані за допомогою програми SPSS версія 25. Описова статистика була проведена для отримання демографічних даних. Демографічні дані представлені як середнє значення  $\pm$  стандартна похибка чи відсотки. У зв'язку з тим, що всі тести мали різні величини виміру, а саме перцентилі, або бали, кожен тест трансформували у Z-шкалу, з подальшою трансформацією для отримання результатів у 3 домени когнітивних функцій: пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчих функцій. Для визначення когнітивного дефіциту кожний тест для пацієнта на цукровий діабет перераховувався у перцентилі, за допомогою стандартизованих нормативних шкал, які враховують вік та рівень освіти. Якщо отримували 5 перцентилей та нижче — визначали, як порушення когнітивних функцій [8]. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використо-

Таблиця 1

### Характеристики пацієнтів хворих на цукровий діабет 2 типу (n = 60)

Стать (чоловіки/жінки), абс.	17/43
Вік, роки	60,91 $\pm$ 1,42
Рівень освіти, роки	14,48 $\pm$ 0,44
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	33,53 $\pm$ 0,73
Глікемія натще, ммоль/л	8,97 $\pm$ 0,34
Глікований гемоглобін, %	7,91 $\pm$ 0,17
Систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст.	148,11 $\pm$ 2,99
Діастолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст.	90,53 $\pm$ 1,95

ували для порівняння показників груп. Також для порівняння даних між групами

використовували T-test. Різниця вважалась статистично значущою при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані обстежених пацієнтів до лікування представлені в таблиці 1.

Як видно з рисунку 1, у осіб з вперше виявленим ЦД вже на початку захворювання виявляються когнітивні порушення від 8,3 % до 96,7 % залежно від нейропсихологічного тесту. Переважно виявляється ураження швидкості обробки інформації та уваги, що в свою чергу навіть на етапі виявлення захворювання може призвести до порушень призначення лікування з боку пацієнта.

Після проведеного курсу лікування метформіном у максимально переносимій дозі (середня доза становила 2000 мг на добу) ми отримали не тільки покращення метаболічного контролю з боку пацієнта, а й покращення стану когніції у пацієнтів. Так, після 3-х місяців лікування метформіном виявили достовірне покращення функції пам'яті (рис. 2).

За даними різних нейропсихологічних тестів відбулося статистично значиме покращення короткотривалої та довготривалої

пам'яті за даними RALVT, а також стану виконавчих функцій за даними тесту ТМТ (рис. 3).

Отже, раннє та своєчасне призначення метформіну у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом призводить до покращення стану когнітивних функцій, особливо пам'яті та виконавчих здібностей, що в свою чергу покращить комплаєнс пацієнта до лікування та розуміння цілей лікування.

Як вже зазначалось раніше ми використовували три різних метформіни в якості першої лінії лікування у хворих з вперше виявленим ЦД. Ми вирішили провести аналіз впливу метформіну різних виробників на стан когнітивної функції.

При аналізі впливу застосування Глюкофажу XR ми отримали статистично значиме покращення стану короткотривалої та довготривалої пам'яті (рис.4.А). Також спостерігалось покращення виконавчих здібностей, але дані не мали статистичної значимості. Що стосується впливу Діаформіну

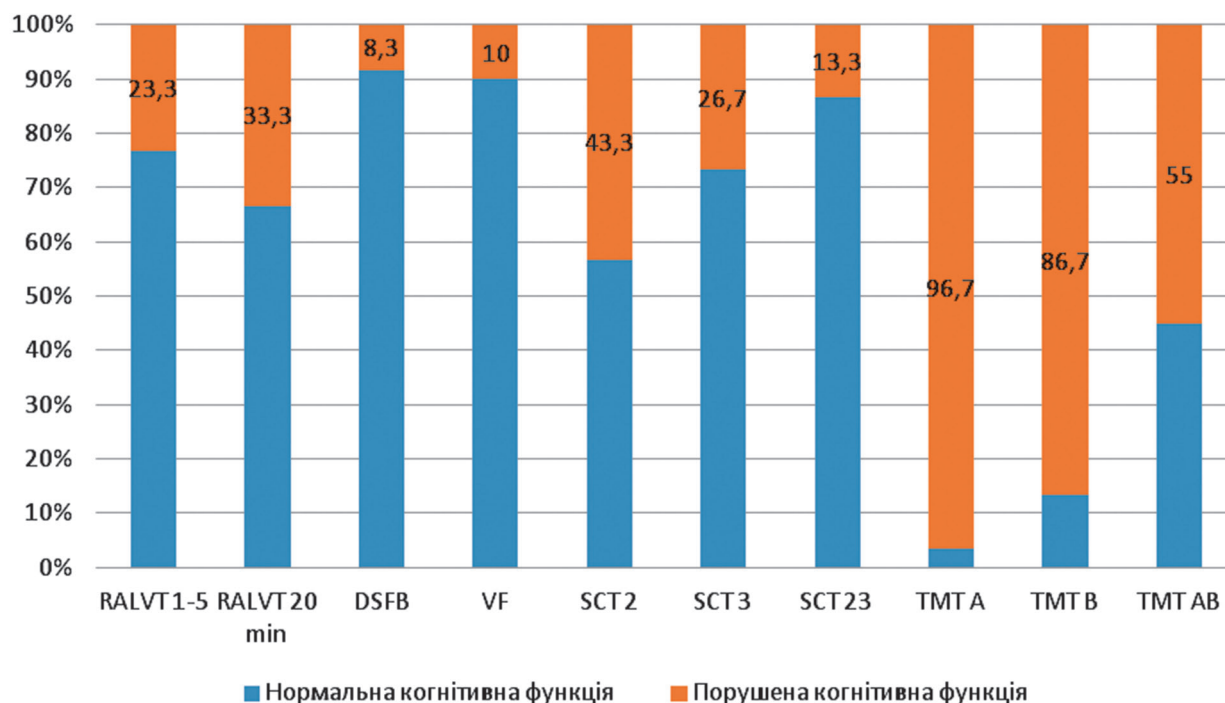


Рис. 1. Відсоток виявлення когнітивних порушень за даними нейропсихологічних тестів у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, до лікування.

СР ми також отримали значиме покращення короткотривалої, довготривалої пам'яті та виконавчих здібностей (рис 4. В).

Відомо, що метформін проникає через гематоенцефалічний бар'єр і може безпосередньо діяти на ЦНС. Доведено, що на тлі

застосування препарату відмічається збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, а інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі зростає вдвічі [5]. Результати експериментальних досліджень доводять, що метформін зменшує апоптоз нейроцитів [6]

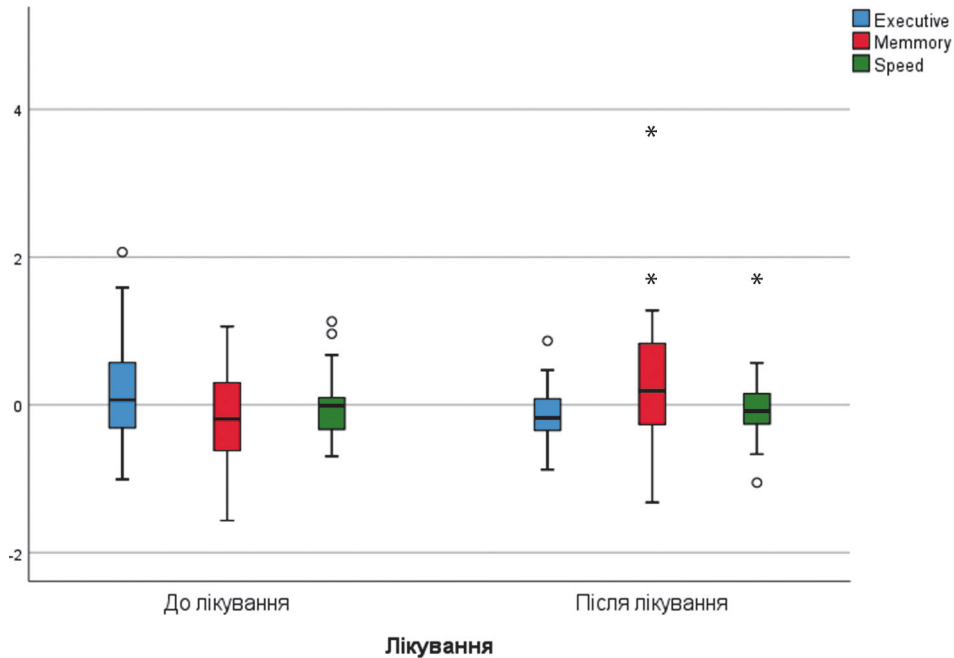


Рис. 2. Стан когнітивних функцій у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом після 3-х місяців лікування метформіном (Z шкала).

Примітка:  $p \leq 0.05$  — порівняно з даними до лікування.

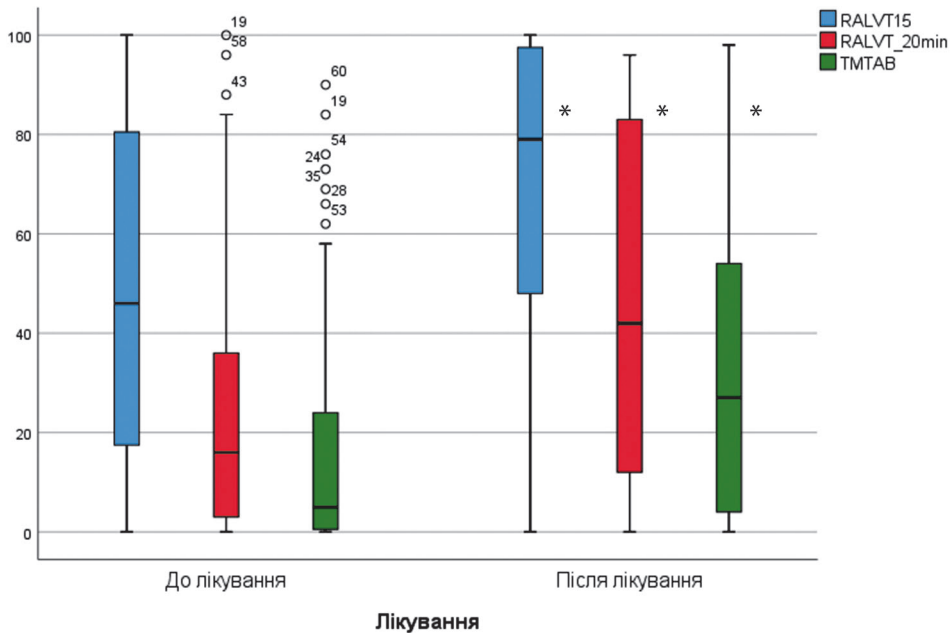


Рис. 3. Стан когнітивних функцій за даними різних нейропсихологічних тестів у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом після 3-х місяців лікування метформіном (перцентилі).

Примітка:  $p \leq 0.05$  — порівняно з даними до лікування.

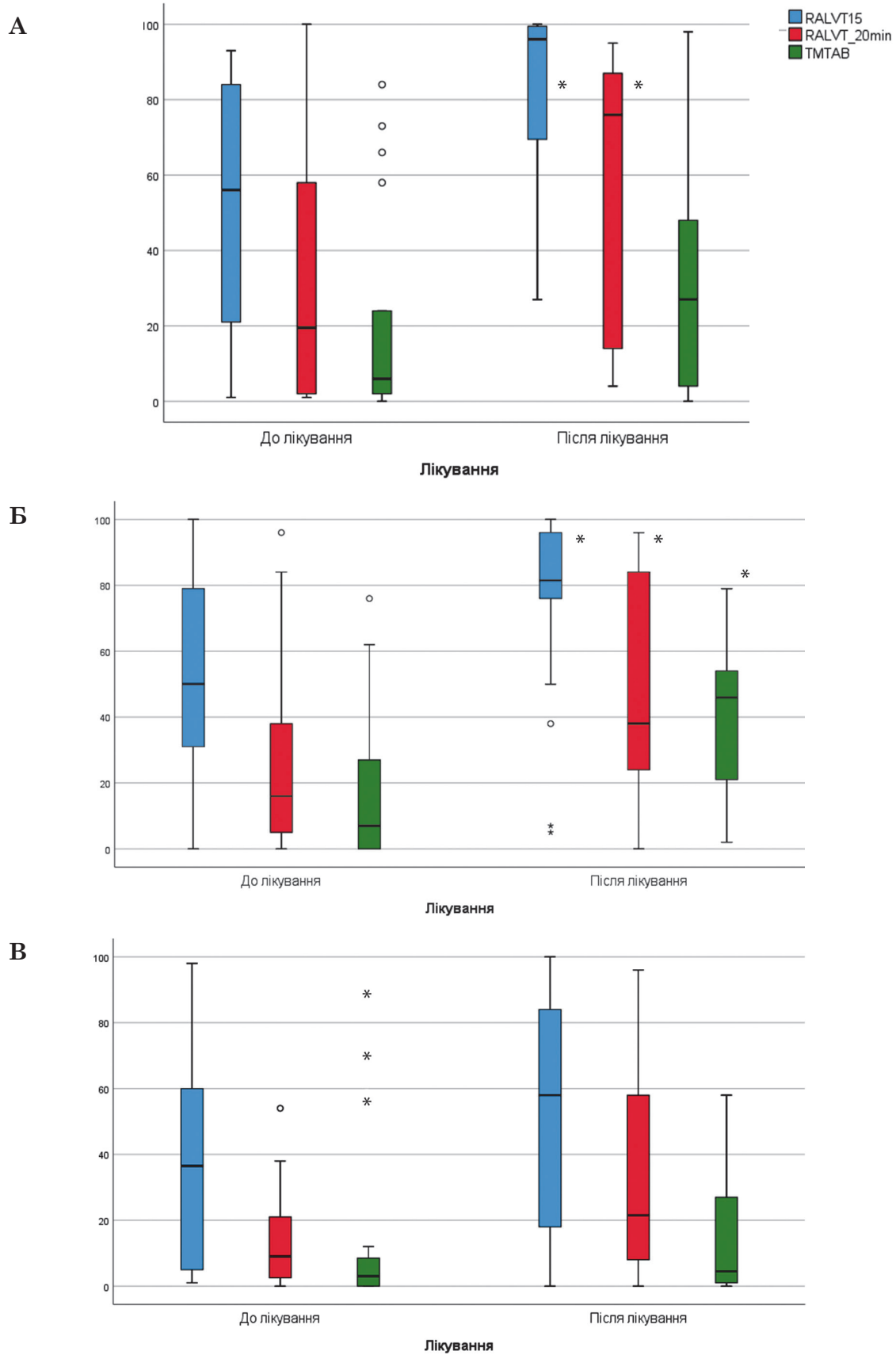


Рис. 4. Стан когнітивних функцій у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом після 3-х місяців лікування метформіном (перцентилі).

А — Глюкофаж XR; Б — Діаформін CR; В — Метамін CR.

Примітка: \*  $p \leq 0.05$  — порівняно з даними до лікування.

та запобігає дисфункції мітохондрій головного мозку [3]. На моделі діабету в щурів Zucker diabetic fatty rat показано, що метформін нормалізує клітинну проліферацію та нейробластну диференціацію в зубчастій звивині гіпокампа [9].

У Тайванському дослідженні серед суб'єктів віком 50 років і більше використання метформіну вірогідно зменшувало ризик деменції порівняно з таким для осіб, які не приймали цукрознижувальної терапії (HR 0,76; 95 % CI 0,58–0,98) [10]. Отже, на додаток до своєї антигіперглікемічної дії метформін може допомогти зменшити пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

Окрім протективної дії відзначається прямий вплив препарату на когнітивні функції. Зокрема, призначення вперше метформіну пацієнтам із помірними когнітивними порушеннями на тлі надлишкової

маси тіла та ожиріння призвело до значного покращання когнітивних функцій після 12 місяців лікування [11]. Встановлена ефективність застосування метформіну при хворобі Альцгеймера в осіб без ЦД асоціювалася з покращанням виконавчих функцій, показників навчання, пам'яті та уваги [12]. У нашому дослідженні ми побачили переконливий доказ позитивного впливу раннього призначення цукрознижувальної терапії, а саме метформіну, з метою запобігання розвитку ускладнень захворювання у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом. Своєчасне призначення метформіну призвело до покращення короткочасної та довготривалої пам'яті та виконавчих здібностей. Отже, на додаток до своєї антигіперглікемічної дії метформін може допомогти зменшити пошкодження нейронів, пов'язане з діабетом.

## ВИСНОВКИ

1. Розповсюдженість когнітивних розладів у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом коливається від 8,3 % до 96,7 % залежно від проведеного нейропсихологічного тесту.
2. Призначення метформіну статистично значимо покращує короткотривалу, дов-

готривалу пам'ять та виконавчі здібності вже через 3 місяці від початку лікування у осіб із вперше виявленим цукровим діабетом, що в подальшому забезпечить комунікацію з лікарем та високу комплаєнтність у лікуванні.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lin Y, Wang K, Ma C, et al. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 227. doi:10.3389/fnagi.2018.00227.
2. Pashkovs'ka N.V. *Mizhnar endokrynol zhurn* 2018;1: 76-85.
3. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, et al. *Life Sci* 2012; 91(11-12): 409-414. doi: 10.1016/j.lfs.2012.08.017.
4. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydowska A, et al. *Davide Bramb Pharm Res* 2017; 34(12): 2614-2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
5. Fatt M, Hsu K, He L, et al. *Stem Cell Reports* 2015; 5(6): 988-995. doi:10.1016/j.stemcr.2015.10.014.
6. Zherd'ova NM, Man'kovs'kyj BM. *Probl Endokryn Patologii* 2018; 1: 22-28.
7. Cheng C, Lin CH, Tsai YW, et al. *J Gerontol Biol Med Sci* 2014; 69(10): 1299-1305. doi: 10.1093/gerona/glu073.
8. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. *Lancet Neurol* 2015;14: 329-340. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70249-2.
9. Hwang IK, Kim IY, Joo EJ, et al. *Seong Neurochem Res* 2010; 35(4): 645-650. doi: 10.1007/s11064-009-0115-5.
10. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. *J Alzheimers Dis* 2011; 24(3): 485-493. doi: 10.3233/JAD-2011-101524.
11. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. *J Alzheimers Dis* 2016; 51(2): 501-514. doi:10.3233/JAD-150493.
12. Koenig AM, Mechanic-hamilton D, Xie SX, et al. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017; 31(2): 107-113. doi: 10.1097/WAD.0000000000000202.

## ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА СТАН КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Жердьова Н. М.<sup>1,2</sup>, Маньковський Б. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика,  
кафедра діабетології, м. Київ, Україна;

<sup>2</sup> ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна  
nadejda05.1977@gmail.com

В статті наведені дані щодо характеристики стану когнітивних функцій за даними різних нейропсихологічних тестів у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. У дослідження було включено 60 пацієнта із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу. Стан когнітивних функцій визначали за допомогою стандартних психонейрометричних тестів із поправкою на вік та рівень освіти. Було встановлено, що на момент постановки діагнозу цукрового діабету вже виявлялись зниження когнітивних функцій. Призначення препарату метформіну, вже через 3 місяці лікування, статистично значимо покращило стан короткотривалої та довготривалої пам'яті.

Ключові слова: вперше виявлений цукровий діабет, когнітивна функція, пам'ять, метформін.

## ВЛИЯНИЕ МЕТФОРМИНА НА СОСТОЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Жердева Н. Н.<sup>1,2</sup>, Маньковский Б. Н.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Национальная академия последипломного образования имени П. Л. Шупика,  
г. Киев, Украина;

<sup>2</sup> ГНО «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев, Украина  
nadejda05.1977@gmail.com

В статье приведены данные относительно характеристики когнитивных функций по данным разных нейропсихологических тестов у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. В исследование было включено 60 пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа. Состояние когнитивных функций определяли при помощи стандартных нейропсихологических тестов с поправкой на возраст и уровень образования. Было определено, что на момент постановки диагноза сахарного диабета уже определялись снижения когнитивных функций. Назначение препарата метформин, уже через 3 месяца лечения, статистически достоверно улучшало состояние короткосрочной и длительной функции памяти.

Ключевые слова: впервые выявленный сахарный диабет, когнитивная функция, память, метформин.

## INFLUENCE METFORMIN ON STATE COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DIABETES MELLITUS TYPE 2

N. N. Zherdova<sup>1,2</sup>, B. N. Mankovsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine;

<sup>2</sup> Center for Innovative Medical Technologies of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
nadejda05.1977@gmail.com

The article provides data on the concerning state of cognitive function on data various neuropsychological tests in patients with newly diabetes mellitus type 2. The study included 60 patients with newly diabetes mellitus type 2. The state of cognitive functions was determined using standard psychoneurometric tests adjusted for age and educational level. It has been found that at time diagnosis diabetes, there was a decrease cognitive function. Metformin administration, after 3 months of treatment, statistical significant improved the state of short-term and long-term memory.

Key words: newly diabetes mellitus, cognitive function, memory, metformin.