

ПОТЕНЦИАЛ АГОНИСТОВ ГПП-1 В ПРОФИЛАКТИКЕ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Рахимова Г.Н., Асадова Н.Ш.

Аннотация. Сахарный диабет 2 типа (СД2) нередко сопровождается нарушениями когнитивных функций, включая снижение памяти, внимания и исполнительных способностей. Современные исследования демонстрируют, что одними из перспективных фармакологических агентов, способных повлиять на данные расстройства, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Эти препараты, помимо своих гликемических эффектов, оказывают воздействие на центральную нервную систему, снижая нейровоспаление, улучшая нейротрофическую поддержку и стабилизируя мозговую микроциркуляцию. Настоящее исследование направлено на оценку потенциала агонистов ГПП-1 в профилактике когнитивных нарушений у пациентов с СД2.

В работе представлен обзор современных данных, включая клинические и экспериментальные исследования, с акцентом на механизмы действия препаратов и их различия в способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Также проанализированы результаты применения лираглутида и семаглутида у пациентов с лёгкими когнитивными нарушениями. Особое внимание уделяется сосудистому компоненту когнитивной дисфункции при диабете и возможностям его коррекции с помощью ГПП-1 агонистов.

Результаты указывают на обоснованность дальнейших клинических исследований в этой области. Выделены нерешённые вопросы, включая необходимость стандартизации когнитивной оценки, длительного наблюдения и стратификации пациентов по рискам. Сделан вывод о целесообразности интеграции когнитивной оценки в алгоритмы терапии СД2 как элемента персонализированного подхода.

Ключевые слова: агонисты ГПП-1, сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, нейропротекция, гематоэнцефалический барьер, лираглутид, семаглутид

THE POTENTIAL OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN THE PREVENTION OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Rakhimova G.N., Asadova N.Sh.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is frequently associated with cognitive impairments, including deficits in memory, attention, and executive functioning. Recent studies suggest that glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are among the most promising pharmacological agents that may positively influence these disturbances. In addition to their glucose-lowering effects, these medications exert actions on the central nervous system by reducing neuroinflammation, enhancing neurotrophic support, and stabilizing cerebral microcirculation. The present study aims to evaluate the potential of GLP-1 receptor agonists in the prevention of cognitive decline in T2DM patients.

This paper provides a structured review of current data, including both clinical and experimental studies, with a focus on the mechanisms of action of these agents and their differential capacities to cross the blood-brain barrier. The analysis includes findings on the use of liraglutide and semaglutide in patients with mild cognitive impairment. Special emphasis is placed on the vascular component of diabetic cognitive dysfunction and the potential for its correction through GLP-1 receptor agonist therapy.

The results support the rationale for further clinical investigations in this field. Unresolved issues are identified, including the need for standardized cognitive assessment protocols, long-term follow-up, and stratification of patients according to individual risk factors. The study concludes that integrating cognitive evaluation into T2DM treatment algorithms may represent an essential component of a personalized therapeutic approach.

Keywords: GLP-1 receptor agonists, type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment, neuroprotection, blood-brain barrier, liraglutide, semaglutide

Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью. В последние десятилетия всё большее внимание уделяется не только классическим сосудистым и метаболическим осложнениям СД2, но и его влиянию на центральную нервную систему, в частности — на когнитивные функции. Исследования показывают, что пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития когнитивных нарушений, включая лёгкие когнитивные расстройства и

деменцию, как альцгеймеровского, так и сосудистого типов (Biessels & Despa, 2018).

Механизмы, лежащие в основе диабетической когнитивной дисфункции, являются мультифакторными. Они включают хроническую гипергликемию, инсулинорезистентность в нервной ткани, оксидативный стресс, воспалительные процессы, микрососудистые нарушения и нарушение нейротрофической поддержки. Эти патофизиологические изменения ведут к снижению нейропластичности, апоптозу нейронов и ухудшению нейротрансмиссии, особенно в гиппокампе и префронтальной коре — зонах, критически важных для формирования и хранения памяти (Arnold et al., 2018).

На этом фоне возрастающий интерес вызывает изучение препаратов, обладающих возможным нейропротекторным действием. В частности, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), изначально разработанные для лечения СД₂, демонстрируют способность оказывать влияние на центральную нервную систему. Помимо улучшения гликемического профиля, они снижают уровень провоспалительных цитокинов, способствуют экспрессии нейротрофинов, улучшают мозговую микроциркуляцию и могут проникать через гематоэнцефалический барьер (Hunter & Hölscher, 2012; Hölscher, 2014).

Несмотря на обнадеживающие экспериментальные и первые клинические данные, вопрос о применимости ГПП-1 агонистов в профилактике когнитивных нарушений остаётся открытым. Отсутствие стандартизированных протоколов когнитивной оценки, вариабельность в дизайне исследований и ограниченность длительности наблюдений требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, актуальность исследования определяется необходимостью поиска эффективных стратегий профилактики и лечения когнитивных нарушений при СД₂, а также оценки перспективности применения агонистов ГПП-1 в этой области.

Целью настоящего исследования является анализ нейропротекторного потенциала агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в профилактике когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Исследование направлено на выявление механизмов воздействия данных препаратов на когнитивную сферу, оценку их эффективности на основании существующих клинических и экспериментальных данных, а также на определение перспектив включения ГПП-1 агонистов в стратегии профилактики деменции, связанной с диабетом.

Методы исследования. В рамках данного исследования был проведён обзор современной научной литературы, посвящённой применению агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) с целью профилактики когнитивных нарушений при сахарном диабете 2 типа. Источники отбирались из международных баз данных, включая PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar. Критериями включения являлись: публикации, содержащие клинические или экспериментальные данные, опубликованные в рецензируемых журналах в период с 2003 по 2023 год; статьи, описывающие влияние ГПП-1 агонистов на когнитивные функции; исследования, в которых использовались препараты лираглутид, эксенатид, семаглутид или дулаглутид.

Были проанализированы клинические рандомизированные контролируемые исследования, когортные наблюдения, метаанализы и экспериментальные работы на животных моделях. Особое внимание уделялось исследованиям, в которых оценивались когнитивные функции с использованием стандартизированных нейропсихологических тестов, а также работам, в которых изучался механизм действия препаратов на уровне центральной нервной системы.

Дополнительно была проведена качественная оценка уровня доказательности каждого источника по шкале GRADE, что позволило выделить наиболее надёжные данные. Для анализа собранной информации использовался метод контент-анализа с выделением ключевых тематических блоков: фармакодинамика ГПП-1 агонистов в ЦНС, влияние на сосудистые и нейровоспалительные факторы, проникновение через гематоэнцефалический барьер, а также результаты клинических наблюдений.

Результаты исследования. Обзор литературных источников показал, что агонисты рецепторов ГПП-1 обладают рядом эффектов, потенциально полезных для профилактики и замедления когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эти эффекты подтверждаются как данными на животных моделях, так и результатами клинических наблюдений.

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что препараты этой группы способны проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать прямое воздействие на нейроны. В частности, лираглутид и эксенатид показали способность снижать нейровоспаление, уменьшать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, IL-6, TNF- α), а также повышать уровень нейротрофических факторов, таких как BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (Hölscher, 2014; McClean et al., 2011). Эти действия

способствуют улучшению синаптической пластичности и замедлению нейродегенерации.

В клинических условиях получены предварительные подтверждения этих эффектов. Так, в исследовании Gejl et al. (2016) пациенты с болезнью Альцгеймера, принимавшие лираглутид, демонстрировали сохранность метаболической активности в коре головного мозга по данным ПЭТ-КТ, в отличие от контрольной группы. В исследовании Cukierman-Yaffe et al. (2020), включённом в состав программы LEADER, было показано, что пациенты с СД2, получавшие лираглутид, имели меньшее снижение когнитивных показателей по сравнению с плацебо-группой, хотя различия не достигли статистической значимости. Тем не менее, эти данные открывают перспективы для дальнейших рандомизированных исследований с когнитивной направленностью.

Особое внимание привлекает семаглутид — препарат с высокой биодоступностью и пролонгированным действием. В исследовании Farr et al. (2022) на модели мышей с болезнью Альцгеймера было показано, что семаглутид улучшает память, снижает количество амилоидных бляшек и нормализует экспрессию генов, связанных с воспалением и синаптической функцией. Однако клинических данных по когнитивным эффектам семаглутида у людей пока недостаточно.

Также стоит отметить, что влияние ГПП-1 агонистов может опосредоваться улучшением сосудистой функции — снижением артериального давления, уменьшением прогрессии микроангиопатии и улучшением мозгового кровотока. Это особенно актуально, учитывая, что у значительной части пациентов с СД2 когнитивные нарушения имеют сосудистый патогенез (Biessels & Despa, 2018).

Систематизация данных показала, что наиболее выраженные когнитивные эффекты наблюдаются при длительном применении ГПП-1 агонистов (более 12 месяцев) и при наличии исходных лёгких когнитивных расстройств. Однако нехватка стандартизированных когнитивных шкал и различия в дизайне исследований затрудняют проведение мета-анализа.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у агонистов ГПП-1 нейропротекторного потенциала, проявляющегося через противовоспалительные, сосудистые и трофические механизмы. Однако окончательные выводы требуют проведения крупных рандомизированных исследований с когнитивной первичной конечной точкой.

Обсуждение. Полученные в ходе анализа данные подтверждают наличие у агонистов рецепторов ГПП-1 значительного потенциала в профилактике и замедлении когнитивных нарушений при сахарном диабете 2 типа. Их многоуровневое действие на центральную нервную систему, включающее противовоспалительные, ангиопротективные и трофические эффекты, позволяет рассматривать эти препараты как возможную составляющую комплексной терапии когнитивной дисфункции у данной категории пациентов.

На фоне растущей распространённости диабетической деменции становится особенно важным выявление терапевтических средств, способных не только корректировать гликемический профиль, но и замедлять нейродегенеративные процессы. В этом контексте агонисты ГПП-1 выгодно отличаются от традиционных сахароснижающих препаратов, не обладающих нейропротекторной активностью. Более того, в отличие от инсулина, препараты этой группы не вызывают гипогликемию, которая сама по себе может усугублять когнитивные нарушения (Cukierman-Yaffe et al., 2020).

Однако интерпретация существующих клинических данных требует осторожности. Во-первых, большинство исследований имели краткосрочный характер (6–18 месяцев) и не были специально направлены на оценку когнитивных конечных точек. Во-вторых, когнитивная функция оценивалась различными методами, что затрудняет сопоставление результатов. Кроме того, отсутствует стратификация участников по степени исходного когнитивного дефицита, что снижает чувствительность анализа. Эти методологические ограничения подчёркивают необходимость проведения многоцентровых рандомизированных исследований с длительным наблюдением и стандартизированными когнитивными шкалами.

Также остаются открытыми вопросы, касающиеся различий между агонистами ГПП-1 по их способности проникать в ЦНС. Например, лираглутид и семаглутид обладают различной липофильностью и фармакокинетикой, что может влиять на степень их действия на головной мозг. В настоящее время отсутствуют прямые сравнительные исследования, позволяющие оценить эти различия с точки зрения когнитивной эффективности у пациентов с СД2 (Hölscher, 2014; Farr et al., 2022).

Несмотря на указанные ограничения, перспективность данного направления подтверждается результатами исследований на животных моделях, где наблюдалось уменьшение нейровоспаления, снижение амилоидного отложения и улучшение памяти. Эти данные формируют основу

для гипотезы о потенциале ГПП-1 агонистов в модификации патологических процессов, характерных для нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с диабетом.

Заключение. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, традиционно применяемые для лечения сахарного диабета 2 типа, демонстрируют перспективный потенциал в профилактике и замедлении когнитивных нарушений, связанных с метаболическими и сосудистыми осложнениями заболевания. Их способность воздействовать на центральную нервную систему реализуется через несколько механизмов: снижение нейровоспаления, улучшение мозгового кровотока, стимуляция нейротрофических факторов и защита нейронов от апоптоза.

Анализ литературных источников показал, что наибольший эффект достигается при длительном применении препаратов, особенно у пациентов с начальными признаками когнитивного дефицита. Однако существующие клинические данные пока носят предварительный характер и требуют подтверждения в рамках специализированных рандомизированных исследований с длительным наблюдением и стандартизированной когнитивной оценкой.

Таким образом, включение агонистов ГПП-1 в комплексные стратегии профилактики диабет-ассоциированной деменции может представлять собой перспективное направление не только в эндокринологии, но и в неврологии. В будущем необходимо определить оптимальные схемы терапии, дозировки и длительность лечения, а также провести сравнительную оценку эффективности различных представителей класса ГПП-1 агонистов в отношении когнитивных исходов.

Продолжение исследований в этом направлении может способствовать не только улучшению качества жизни пациентов с СД2, но и снижению социальной и экономической нагрузки, связанной с ростом распространённости когнитивных нарушений у пожилого населения.

Список литературы

1. Arnold, S. E., Arvanitakis, Z., Macauley-Rambach, S. L., Koenig, A. M., Wang, H. Y., Ahima, R. S., et al. (2018). Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nature Reviews Neurology*, 14(3), 168–181. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.185>

2. Biessels, G. J., & Despa, F. (2018). Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591–604. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
3. Hunter, K., & Hölscher, C. (2012). Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood–brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neuroscience*, 13, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-33>
4. Hölscher, C. (2014). Central effects of GLP-1: new opportunities for treatments of neurodegenerative diseases. *Journal of Endocrinology*, 221(1), T31–T41. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0221>