

Взаємозв'язок між діабетичною ретинопатією та когнітивними порушеннями у хворих на цукровий діабет II типу

Н. М. Жердьова, канд. мед. наук; Н. В. Медведовська, д-р мед. наук; Б. М. Маньковський, член-кор. НАМНУ, професор, д-р мед. наук

Національна медична академія
післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика; Київ (Україна)

E-mail: zherdeva@bk.ru

Актуальність. Порушення ретинальної мікроциркуляції можна діагностувати на початковому етапі розвитку ускладнення, в той час як порушення церебральної циркуляції з розвитком когнітивних порушень (КП) ми діагностуємо на доволі пізніх етапах, коли у пацієнтів розвиваються структурні зміни головного мозку. До того ж більшість досліджень визначали стан когнітивної функції вивчаючи пам'ять, швидкість обробки інформації чи виконавчих функцій, не враховуючи чутливість тестів у даної групи пацієнтів. Не вивчено взаємозв'язок між діабетичною ретинопатією (ДР) та КП. Метою нашої роботи було вивчити стан когнітивної функції у пацієнтів на цукровий діабет з діабетичною ретинопатією та визначити найбільш чутливі тести для діагностики КП.

Матеріал та методи. В дослідження було включено 93 пацієнта на цукровий діабет 2 типу віком від 50 до 80 років. Пацієнти були поділені на 2 групи — з діагностованою ДР та без. Стан когнітивної функції вивчали за допомогою: «Тест 5 слів», шкали оцінки психічного статусу (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію (БЛД), оцінки тесту малювання годинника, тесту «15 слів», тесту Брікстона, Trail making test (TMT), Digit span forward and backward (DSFB), Verbal fluency test (гладкість мовлення), Test symbol, Stroop color test.

Результати. При проведенні TMT тесту, вірогідно кращі показники робочої пам'яті, гнучкості пам'яті та виконавчих функцій були в групі пацієнтів без діагностованої ДР. Вірогідне порушення виконавчих функцій було підтверджено за допомогою теста Брікстона в групі з ДР у порівнянні з відповідними показниками у хворих без ДР. Пацієнти без ДР мають кращі показники робочої пам'яті та гнучкості пам'яті, а також виконавчих здібностей за даними тесту TMT та тесту Брікстона, що вказує на ураження фронтальної та префронтальної ділянки головного мозку при розвитку ДР. В якості тесту для скринінгу КП рекомендується використовувати тест Брікстона, як більш чутливий та легкий у використанні.

Ключові слова: цукровий діабет, помірні когнітивні порушення, деменція, діабетична ретинопатія.

Актуальність. Цукровий діабет це метаболічне захворювання, яке призводить до ускладнень, таких як нейропатія, ретинопатія, нефропатія. Як відомо за даними UKPDS, мікроваскулярні ускладнення виявляються на етапі постановки діагнозу цукрового діабету, це пов'язано з пізньою діагностикою захворювання [11]. Також діабет асоціюється з підвищенням ризику деменції, особливо в тих групах, де вже було діагностовано помірні когнітивні порушення [4, 12]. Але на жаль, якщо порушення ретинальної мікроциркуляції ми можемо діагностувати на початковому етапі, то порушення церебральної циркуляції з розвитком когнітивних порушень ми діагностуємо на доволі пізніх етапах, коли у пацієнтів розвиваються структурні зміни головного мозку. Недавні дослідження, присвячені асоціації когнітивних порушень (КП) та діабетичної ретинопатії (ДР), отримали протилежні дані [3, 8]. Було показано, що наявність діабетичної рети-

нопатії збільшує ризик виникнення помірних когнітивних порушень більш ніж у двічі (OR 2,36) [10]. В систематичному огляді шести досліджень також було встановлено підвищення ризику когнітивних порушень (OR -2.0) у пацієнтів на цукровий діабет I та II типів з діабетичною ретинопатією [5]. Ще в одному огляді було знайдено асоціацію між ДР та ПКП тільки у осіб чоловічої статі [2]. В іншому дослідженні у пацієнтів з легкими проявами діабетичної ретинопатії порушення когнітивної функції були більш виражені, ніж в групі з важкою ДР [7]. До того ж більшість авторів досліджували стан когнітивної функції, вивчаючи пам'ять, швидкість обробки інформації чи виконавчих функцій, не враховуючи чутливість тестів у даної групи пацієнтів.

Мета дослідження — вивчити стан когнітивної функції у пацієнтів на цукровий діабет II типу з діабетичною ретинопатією, та визначити найбільш чутливі тести для діагностики цих порушень.

Матеріал та методи

В дослідження було включено 93 пацієнта на цукровий діабет II типу віком від 50 до 80 років. Пацієнти були поділені на дві групи — з діагностованою ДР та без ретинопатії.

Критерієм виключення з дослідження були наявність іншого типу цукрового діабету, зловживання алкоголем, черепно-мозкова травма, інсульт в анамнезі, професійні захворювання, які б могли мати вплив на дослідження, та депресивні розлади.

З метою виявлення депресивних розладів використовували два опитувальника:

- Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)

- Hospital Anxiety and Depression (HAD)

Якщо за даними шкали CES-D хворий набрав 19 балів, а за опитувальником HAD 11 балів і більше, це означало наявність депресії і пацієнт виключався з дослідження.

Стан когнітивної функції вивчали за допомогою: тесту «5 слів», шкали оцінки психічного статусу (MMSE), батареї тестів на лобну дисфункцію (БЛД), оцінки тесту малювання годинника, тесту «15 слів», тесту Брікстона, Trail making test (TMT), Digit span forward and backward (DSFB), Verbal fluency test (гладкість мовлення), Test symbol (тесту символів) та Stroop color test.

Проведення офтальмологічного обслідування включало: огляд в боковому освітленні (оцінка стану повік, сльозних органів, кон'юнктиви), візометрію (визначення гостроти зору); тонометрію (вимірювання внутрішньоочно-го тиску проводилося безконтактним портативним транспальпебральним тонометром); біомікроскопію переднього відрізка ока; огляд очного дна (методами прямої і зворотної офтальмоскопії з попередньою інстиляцією мідріатика іріфрин).

Оцінка змін очного дна із встановленням діагнозу діабетичної ретинопатії відбувалася за визнаною у всьому світі класифікацією:

- 1) початкові зміни (непроліферативна стадія);
- 2) препроліферативна;
- 3) проліферативна;
- 4) термінальна або стадія безповоротних (термінальних) змін сітківки

До групи з ДР відносили хворих з II-IV стадіями ДР.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми SPSS версія 23 для Windows. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння груп з ДР та без ДР з поправкою на вік, рівень освіти та стать. Також для порівняння даних між групами використовували T-test. Розбіжності між показниками вважали значущими при рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнти не мали статистично вірогідної різниці між групами за віком, тривалістю освіти, тривалістю захворювання. Характеристика пацієнтів представлена в таблиці 1. Дані представлені як середнє значення \pm похибка середнього ($M \pm m$).

Як видно з таблиці 2, не було знайдено вірогідної різниці у стані когнітивної функції між групами пацієнтів за даними тестів БЛД, MMSE, тесту малювання годинника, тесту «5 слів», Verbal fluency test, DSFB, Stroop color test, Test symbol. У той же час при проведенні аналогічного з тестом «5 слів» тесту «15 слів», було виявлено вірогідно краще виконання тесту в групі пацієнтів з ДР. Так, у пацієнтів з ДР стан короткотривалої та довготривалої пам'яті вірогідно кращий порівняно з пацієнтами без діабетичної ретинопатії, в той час як функція розпізнавання у групах не відрізнялась.

Цей тест дуже чутливий та корисний при оцінці словесного навчання і пам'яті, у тому числі проактивного гальмування, ретроактивного гальмування, утримання, кодування, а також суб'єктивної організації. Можливо припустити, що в групі пацієнтів з ДР за рахунок зниження зору активуються інші шляхи для запам'ятовування, тобто слухові.

З іншого боку, при проведенні TMT тесту, який дає змогу визначити швидкість візуального пошуку, сприйняття, швидкість обробки інформації, робочої пам'яті, та загального інтелекту [14] в групі хворих без ДР були отримані кращі показники. Так, при проведенні частини А, яка дає змогу визначити візуальну швидкість обробки інформації, різниці між групами не виявлено, але при проведенні тесту частини Б в групі без ДР відмічаються вірогідно кращі показники, тобто в цій групі діагностовано кращий стан робочої пам'яті

Таблиця 1. Характеристика хворих на цукровий діабет II типу з діабетичною ретинопатією та без ДР.

Показник	Пацієнти хворі на цукровий діабет без ДР, $M \pm m$ (n=75)	Пацієнти на цукровий діабет II типу з ДР, $M \pm m$ (n=18)
Вік, роки	62,02 \pm 0,63	63,44 \pm 1,20
Тривалість освіти, роки	14,73 \pm 0,33	14,52 \pm 0,58
Тривалість ЦД, роки	9,42 \pm 0,74	11,0 \pm 1,76
Систолічний артеріальний тиск (САТ), мм рт.ст.	146,86 \pm 2,63	147,50 \pm 4,92
Діастолічний артеріальний тиск (ДАТ), мм рт.ст.	83,38 \pm 1,67	83,55 \pm 2,16
Індекс маси тіла (ІМТ), кг/м ²	33,02 \pm 1,30	30,40 \pm 1,03
Рівень глікемії натще, ммоль/л	10,23 \pm 0,97	9,00 \pm 0,58
HbA1c, %	8,04 \pm 0,14	8,45 \pm 0,34
Загальний холестерин, ммоль/л	5,55 \pm 0,14	5,74 \pm 0,21
Рівень тригліцеридів, ммоль/л	2,70 \pm 0,17	2,05 \pm 0,24

Таблиця 2. Показники когнітивних функцій у хворих на цукровий діабет в залежності від наявності ДР

Шкали/групи	Пацієнти хворі на цукровий діабет без ДР, М±m (n=75)	Пацієнти на цукровий діабет 2 типу з ДР, М±m (n=18)
Тест «5 слів», абсолютна кількість	7,2±0,20	7,05±0,48
Тест малювання годинника, бали	7,74±0,24	8,27±0,52
Шкала оцінки психічного статусу(MMSE), бали	27,04±0,22	27,11±0,49
БЛД, бали	16,06±0,26	15,94±0,57
Тест «15 слів», частина 1, перцентилі,	46,13±3,77	64,05±7,97*
Тест «15 слів», частина 2, перцентилі	19,22±2,23	38,27±8,04*
Тест «15 слів», частина 3, перцентилі,	26,40±0,34	26,72±0,99
Тест Брікстона, бали	3,83±0,22	2,55±0,45*
ТМТ, частина А, перцентилі	5,76±1,16	7,11±2,02
ТМТ, частина Б, перцентилі	11,26±1,95	20,88±5,61*
ТМТ, з корекцією частини А на Б, перцентилі	29,78±3,21	44,88±7,49*
Digit span forward and backward (DSFB), перцентилі	49,36±3,59	59,36±7,44
Verbal fluency test (гладкість мовлення), перцентилі	35,84±2,56	26,22±4,94
Test symbol, перцентилі	35,15±2,88	39,51±6,83
Stroop color test, частина 1, перцентилі	100	100
Stroop color test, частина 2, перцентилі	14,77±1,87	22,72±6,91
Stroop color test, частина 3, перцентилі	17,96±2,17	21,16±6,83

Примітка: * $p < 0,05$ при порівнянні хворих з та без ДР

та гнучкості пам'яті. Тест БА дозволяє оцінити зорово-перцептивну та робочу пам'ять, забезпечуючи відносно чистий показник виконавчих здібностей [6, 9, 13], які також вірогідно кращі в групі без ДР. Незадовільне виконання цього тесту групою пацієнтів з ДР вказує на більш виражене ураження лобової долі порівняно з пацієнтами без ДР. Вірогідне порушення виконавчих функцій в групі з ДР порівняно з особами без ДР було підтверджено за допомогою тесту Брікстона. Виконавчі функції — це когнітивні процеси, які контролюють інші види діяльності мозку та переважно активують префронтальну ділянку лобової долі. Ці функції відповідають за ініціаційні, консолідаційні, регуляційні, мовні, рухові та емоційні процеси [1]. В свою чергу, ці процеси лежать в основі таких функцій як планування, самооцінка, вирішення проблем, стратегічного вибору чи послідовності поведінки для досягнення бажаної цілі [3, 8, 11], що є дуже актуальним, тому що пацієнти на цукровий діабет — це пацієнти з хронічним захворюван-

ням, які мають кожен день приймати рішення стосовно самоконтролю, цукрознижувальної терапії, що є основним для компенсації цукрового діабету та зменшення інвалідизації.

Висновки

1. Виявлений зв'язок між наявністю ДР та порушенням когнітивних функцій у хворих на цукровий діабет II типу.

2. Пацієнти з ДР мають гірші показники робочої пам'яті та гнучкості пам'яті, а також виконавчих здібностей за даними тесту ТМТ та тесту Брікстона.

3. Незадовільне виконання пацієнтами з ДР тесту ТМТ та тесту Брікстона вказує на ураження фронтальної та префронтальної ділянок головного мозку.

4. В якості тесту для скринінгу когнітивних порушень у хворих на цукровий діабет II типу з ДР рекомендується використовувати тест Брікстона, як більш чутливий та легкий у використанні, тому що може бути застосований у пацієнтів, які мають проблеми з рахуванням чи читанням.

Література

- Allison A. M. Bielak, Laura Mansueti, Esther Strauss, Roger A. Dixon. Performance on the Hayling and Brixton tests in older adults: Norms and correlates // Archives of Clinical Neuropsychology. — 2006. — Vol.21. — P.141–149.
- Crosby-Nwaobi R., Sivaprasad S., Forbes A. A systematic review of the association of diabetic retinopathy and cognitive impairment in people with type 2 diabetes // Diabetes Res Clin Pract. — 2012. — Vol.96. — P.101–110.
- Crosby-Nwaobi R. R., Sivaprasad S., Amiel S. The relationship between diabetic retinopathy and cognitive impairment // Diabetes Care. — 2013. — Vol.36. — P. 3177–3186
- Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Williamson J. D., Lazar R. M., Lovato L., Miller M. E., Coker L. H., Murray A., Sullivan M. D., Marcovina S. M., Launer L. J. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk indidiabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial // Diabetes Care. — 2009. — Feb; 32 (2). — P.221–6.
- Ding J., Patton N., Deary I. J. et al. Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review // Br J Ophthalmol. — 2008. — Vol.92. — P.1017–1025.

6. **Gaudio E. A., Geisler M. W., Squires N. K.** Construct validity in the Trail Making Test: What makes Part B harder? // *J Clin Exp Neuropsychol.* — 1995. — Vol.17 (4). — P.529–535.
7. **Jie Ding, Mark W. J. Strachan, Rebecca M.** Reynolds, Brian M. Frier et al. Diabetic Retinopathy and Cognitive Decline in Older People With Type 2 Diabetes. The Edinburgh Type 2 Diabetes Study // *Diabetes.* — 2010. — Nov; 59(11). — P. 2883–2889.
8. **Nguyen T. T., Wang J. J., Sharrett A. R.** et al. Relationship of retinal vascular caliber with diabetes and retinopathy: the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol.31. — P.544–549.
9. **Reitan R. M.** The relationship of the Trail Making Test to organic brain damage. *Journal of Consulting Psychology.* — 1955. — T. 19. — С. 393–394.
10. **Roberts R. O., Geda Y. E., Knopman D. S.** et al. Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment // *Arch Neurol.* — 2008. — Vol.65. — P.1066–1073.
11. **Rury R. Holman, F. R. C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F. R. C.P., and H. Andrew W. Neil.** 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *Engl J Med* 2008; 359:1577–1589
12. **Ryan CM, Geckle MO, Orchard TJ.** Cognitive efficiency declines over time in adults with type 1 diabetes: effects of micro- and macrovascular complications. *Diabetologia* 2003;46:940–948
13. **Sánchez-Cubillo, Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J.M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barcelo, F.** Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control and visuo-motor abilities *Journal of International Neuropsychological Society // J Int Neuropsychol Soc.* — 2009. — May; 15(3). — P.438–50.
14. **Strauss E., Sherman E. M., Spreen O.** A Compendium of Neuropsychological Test: Administration, Norms and Commentary. Oxford: Oxford University Press. Retrieved 14 July 2013. — P.1240

Взаимосвязь между диабетической ретинопатией и когнитивными нарушениями у больных сахарным диабетом 2 типа

Жердева Н. Н., Медведовская Н. В., Маньковский Б. Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика; Киев (Украина)

Актуальность. Нарушение ретинальной микроциркуляции можно диагностировать на начальном этапе развития осложнения, в то время как нарушение церебральной циркуляции с развитием когнитивных нарушений (КН) мы диагностируем на достаточно поздних этапах, когда у пациентов диагностируются структурные изменения головного мозга. К тому же, большинство исследований определяли состояние когнитивной функции, изучая память, скорость обработки информации или исполнительных функций, не учитывая чувствительности тестов у данной группы пациентов. Не изучена взаимосвязь между ДР и КН.

Целью: изучить состояние когнитивной функции у больных сахарным диабетом с диабетической ретинопатией и определить наиболее чувствительные тесты для диагностики КН. В исследование было включено 93 пациента, больных сахарным диабетом II типа в возрасте от 50 до 80 лет. Пациенты были разделены на 2 группы — с диагностированной ДР и без. Состояние когнитивной функции изучали при по-

мощи: теста «5 слов», шкалы оценки психического статуса, батареи тестов на лобную дисфункцию, оценки теста рисования часов, теста «15 слов», теста Брикстона, Trail making test, Digit span forward and backward, Verbal fluency test, Test symbol, Stroop color test. При проведении ТМТ теста, достоверно лучшие показатели рабочей памяти, гибкости памяти и исполнительных функций были в группе пациентов без диагностированной ДР. Статистически значимое нарушение исполнительных функций было подтверждено с помощью теста Брикстона в группе с ДР в сравнении с соответствующими показателями у пациентов без ДР. Пациенты без ДР имеют лучшие показатели рабочей памяти и гибкости памяти, а также исполнительных способностей по данным теста ТМТ и теста Брикстона, который указывает на поражение фронтального и префронтальной области головного мозга. В качестве теста для скрининга когнитивных нарушений рекомендуется использовать тест Брикстона, как более чувствительный и легкий в использовании.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, сахарный диабет, умеренные когнитивные нарушения, деменция

Поступила 15.02.2017