



# Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения: от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям

Демидова Т.Ю.<sup>1</sup>, Белолипецкий Я.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), г. Москва

<sup>2</sup>АО «Нижфарм», г. Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и когнитивные нарушения (КН), включая деменцию, представляют собой глобальные медико-социальные проблемы, патогенетически тесно связанные и формирующие порочный круг. Несмотря на понимание их общих механизмов, традиционный подход к терапии СД2, ориентированный лишь на контроль гликемии, оказывается недостаточным для профилактики когнитивного снижения.

**Цель.** Обобщить современные представления о патогенетической связи между СД2 и КН и обосновать необходимость перехода к новой парадигме превентивной патогенетически направленной терапии, нацеленной на сохранение когнитивного здоровья.

**Материал и методы.** Проведен анализ современных эпидемиологических, наблюдательных и рандомизированных клинических исследований, а также систематических обзоров и метаанализов, посвященных изучению взаимосвязи СД2, кардиометаболических факторов риска и КН, а также оценке потенциальных нейропротективных свойств отдельных классов сахароснижающих препаратов.

**Результаты.** Показана ключевая роль комплексного управления факторам риска кардиометаболическими нарушениями (контроль артериального давления, дислипидемии, инсулинорезистентности) и субклинического атеросклероза (толщина комплекса интима-медиа сонных артерий) в профилактике КН. Обоснована перспективность применения препаратов с плеiotропной активностью, таких как пиоглитазон и алоглиптин, которые воздействуют на общие патогенетические звенья СД2 и нейродегенерации (инсулинорезистентность мозга, нейровоспаление, атеросклероз). Приведены доказательства их способности снижать риск деменции, повторного инсульта и прогрессирования атеросклероза. Особое внимание уделено преимуществам ранней комбинированной терапии, в частности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона, обеспечивающей мощный гликемический контроль с минимальным риском гипогликемии и комплексное воздействие на множественные дефекты СД2.

**Заключение.** Реализация интегративной, превентивной стратегии, включающей агрессивный контроль кардиометаболических факторов риска, ранний скрининг КН и целенаправленное назначение патогенетически обоснованной сахароснижающей терапии с нейропротективным потенциалом, является необходимым условием для снижения риска когнитивных нарушений и деменции у пациентов с СД2.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, когнитивные нарушения, деменция, нейропротекция, болезнь Альцгеймера, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, тиазолиндioniны, пиоглитазон, превентивная терапия, фиксированные комбинации сахароснижающих препаратов.



**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Белолипецкий Я.А. Сахарный диабет 2 типа и когнитивные нарушения: от патогенеза к превентивной терапии и будущим стратегиям. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(4): 77–93. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-10

## Type 2 diabetes and cognitive impairment: From pathogenesis to preventive therapy and future strategies

Demidova T.Yu.<sup>1</sup>, Belolipetskiy Ya.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Nizhpharm JSC, Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cognitive impairment (CI), including dementia, are global medico-social problems that are pathogenetically closely linked and form a vicious cycle. Despite an understanding of the shared mechanisms, the traditional approach focused solely on glycemic control proves insufficient for preventing cognitive decline.

**The aim:** to summarize current insights into the pathogenetic relationship between T2DM and CI and to substantiate the need for a shift towards a new paradigm of preventive, pathogenetically targeted therapy aimed at preserving cognitive health.

**Material and methods.** An analysis of modern epidemiological, observational, and randomized clinical trials, as well as systematic reviews and meta-analyses, dedicated to studying the relationship between T2DM, cardiometabolic risk factors, and CI, and assessing the potential neuroprotective properties of specific classes of glucose-lowering drugs was conducted.

**Results.** The key role of comprehensive management of cardiometabolic risk factors (blood pressure control, dyslipidemia, insulin resistance) and subclinical atherosclerosis (carotid intima-media thickness) in CI prevention is demonstrated. The promise of using drugs with pleiotropic activity, such as pioglitazone (thiazolidinedione) and alogliptin (DPP-4 inhibitor), which target common pathogenetic links of T2DM and neurodegeneration (cerebral insulin resistance, neuroinflammation, atherosclerosis), is substantiated. Evidence of their ability to reduce the risk of dementia, recurrent stroke, and atherosclerosis progression is presented. Particular attention is paid to the benefits of

early combination therapy, specifically the fixed-dose combination of alogliptin and pioglitazone, which provides powerful glycemic control with a minimal risk of hypoglycemia and a comprehensive impact on multiple defects of T2DM.

**Conclusion.** The implementation of an integrative, preventive strategy, including aggressive control of cardiometabolic risk factors, early screening for CI, and targeted prescription of pathogenetically justified glucose-lowering therapy with neuroprotective potential, is a necessary condition for reducing the risk of cognitive impairment and dementia in patients with T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment, dementia, neuroprotection, Alzheimer's disease, DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, thiazolidinediones, pioglitazone, preventive therapy, fixed-dose combination.

**For citation:** Demidova T.Yu., Belolipetskiy Ya.A. Type 2 diabetes and cognitive impairment: From pathogenesis to preventive therapy and future strategies. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(4): 77–93. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-4-10

## Введение

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и когнитивные нарушения (КН), включая деменцию, — две глобальные медико-социальные проблемы, часто встречающиеся у лиц пожилого возраста в сочетании друг с другом. Распространенность обоих состояний продолжает неуклонно расти во всем мире, создавая значительное бремя для систем здравоохранения. Многочисленные эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют, что СД2 выступает значимым независимым фактором риска развития как умеренных когнитивных расстройств, так и деменции, увеличивая ее вероятность приблизительно на 50–100% [1].

Связь между СД2 и когнитивной дисфункцией является сложной и многогранной. Когнитивный дефицит у пациентов с диабетом может варьироваться от незначительных нарушений, выявляемых только при нейропсихологическом тестировании, до тяжелой деменции, нарушающей повседневную деятельность [1]. При этом между данными состояниями существует двунаправленная взаимосвязь: с одной стороны, диабет способствует повреждению головного мозга и когнитивному снижению, с другой — КН затрудняют способность пациента к эффективному самоконтролю диабета, что ведет к ухудшению гликемического контроля и повышает риск осложнений. Таким образом, происходит формирование порочного патогенетического круга [1, 2].

Современные исследования показывают, что негативное воздействие диабета на когнитивную функцию проявляется не только на стадии клинической деменции. Существенное влияние метаболических нарушений на когнитивную сферу можно выявить уже в фазе умеренного когнитивного снижения, не достигающего деменции (недементные когнитивные нарушения, Cognitive Impairment-No Dementia, CIND). При этом ключевым фактором риска является не просто наличие диабета, а плохой гликемический контроль. Так, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c)  $\geq 7,5\%$  ассоциирован с двукратным увеличением вероятности развития CIND и трехкратным возрастанием риска прогрессирования CIND в деменцию [2]. Это указывает на то, что именно степень и длительность гипергликемии, а не сам диагноз служат критическими детерминантами когнитивного ухудшения.

Патогенез диабетической энцефалопатии и сопутствующих КН носит многокомпонентный характер.

В него вовлечены инсулинорезистентность (ИР) головного мозга, нарушение сигнальных путей инсулина в синапсах гиппокампа, дисфункция митохондрий, окислительный стресс и хроническое системное воспаление. Большое значение имеют и сосудистые осложнения диабета. Показано, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД2 удваивает риск как КН, так и деменции, тогда как изолированный СД2 или ССЗ несут хотя и повышенный, но значительно меньший риск, нежели их сочетание [1]. Важный вклад в формирование когнитивных расстройств вносят цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), в том числе инсульт и патология мелких сосудов. Хроническое системное воспаление и окислительный стресс, маркером которых является С-реактивный белок, выступают в роли важных модифицируемых факторов риска развития когнитивной дисфункции, усиливающими негативное влияние диабета на когнитивную сферу.

Несмотря на понимание основополагающих патофизиологических механизмов, изученную связь между траекторией развития когнитивного дефицита, тяжестью и продолжительностью СД2, широким распространением сопутствующих ССЗ и спектром общих кардиометаболических и цереброваскулярных факторов риска, существующие терапевтические стратегии при сочетании диабета с когнитивными расстройствами в значительной степени носят симптоматический характер, что усугубляется инерционным подходом к лечению пациентов в реальной клинической практике. Кроме того, избыточное снижение гликемии также пока не продемонстрировало дополнительной выгоды со стороны профилактики когнитивного дефицита. Данные крупных клинических испытаний, таких как ACCORD-MIND, не подтвердили значимого положительного влияния интенсивного гликемического контроля (длительное снижение концентрации HbA1c  $< 6,0\%$  по сравнению с уровнем 7,0–7,9%) на когнитивные функции, хотя он и замедлял атрофию головного мозга [1]. Это подчеркивает необходимость поиска и глубокого изучения новых, патогенетически ориентированных методов лечения. Перспективным направлением в этой области остается изучение различных групп сахароснижающих препаратов (ССП): инсулиносенситайзеров — тиазолидиндионов (пиоглитазон); средств инкретинного действия — ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), включая новые пероральные арГПП-1



**Рисунок 1.** Патофизиологическая связь между артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа, сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера. Адаптировано из [2]

(глипроны), новых двойных и тройных агонистов-антагонистов инкретиновых рецепторов (тирзепатид, сурвудутид, маритид, ретатрутид и др.); аналогов амилина (кагрилинтид, в том числе в составе комбинации с семаглутидом); аналогов фактора роста фибробластов-21 (FGF21); ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2); митохондриальных антиоксидантов (имеглимин), активаторов глюкокиназы (дорзаглиатин) и др. Ряд из вышеперечисленных препаратов уже продемонстрировал наличие многочисленных нейропротективных, противовоспалительных и антиоксидантных эффектов в доклинических и клинических исследованиях.

Таким образом, назрела острая необходимость в формировании новой концепции ведения пациентов с СД2, которая бы интегрировала превентивный скрининг когнитивных расстройств, оценку индивидуальных факторов риска (гликемический контроль, оценка и коррекция сердечно-сосудистого риска, маркеров воспаления) и назначение патогенетически обоснованной терапии, направленной не только на контроль гликемии, но и на сохранение когнитивного здоровья. Данная статья призвана обобщить современные представления о связи СД2 и КН и наметить перспективы разработки комплексных превентивных терапевтических стратегий.

### Контроль конвенциональных факторов кардиоваскулярного риска

#### *Влияние контроля артериального давления на когнитивные функции*

Артериальная гипертензия (АГ) и СД2 – не только взаимно отягощающие коморбидные состояния, но и ключевые модифицируемые факторы риска раз-

вития КН, начиная от легких когнитивных расстройств (ЛКР) и заканчивая деменцией. Современные данные подчеркивают важность агрессивного контроля АГ в рамках превентивной стратегии, направленной на сохранение когнитивного здоровья у пациентов с СД2. Сочетание АГ и СД2 обуславливает более значительное и быстрое развитие когнитивного дефицита, чем каждое из этих состояний в отдельности. Крупное 6-летнее проспективное исследование Kungsholmen Project, проведенное Стокгольмским геронтологическим исследовательским центром, установило, что сочетание неконтролируемой АГ и СД2 увеличивало риск деменции в 3, сосудистой деменции – в 11,3, а болезни Альцгеймера (БА) – в 2,6 раза [2].

Крупное рандомизированное исследование SPRINT-MIND продемонстрировало, что интенсивный контроль систолического артериального давления (АД) до целевого уровня <120 мм рт.ст. по сравнению со стандартным контролем (<140 мм рт.ст.) значительно снижает вероятность развития ЛКР (отношение рисков (ОР) 0,81; 95% ДИ: 0,69–0,95) и комбинированного исхода «ЛКР или вероятная деменция» (ОР 0,85; 95% ДИ: 0,74–0,97). Хотя снижение риска вероятной деменции и не достигло статистической значимости (ОР 0,83; 95% ДИ: 0,67–1,04), авторы отмечают, что раннее прекращение исследования могло привести к недостаточной мощности для этой конечной точки. Важно, что интенсивный контроль АД не оказывал негативного влияния на когнитивную функцию, что опровергает опасения о возможном вреде чрезмерного снижения АД для церебральной перфузии [3].

Патогенетическая связь между АГ и СД2 в контексте когнитивного снижения является многокомпонентной (рис. 1). Оба состояния способствуют [2, 3]:

- эндотелиальной дисфункции и нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Это ключевое начальное звено в развитии как сосудистой деменции на фоне ЦВЗ, так и БА;
- развитию церебральной микрососудистой патологии. Субкортикальное поражение мелких сосудов (бессимптомный церебральный инсульт), проявляющееся в виде лейкоареоза, лакунарных инфарктов и микрокровоизлияний, служит общей основой сосудистых когнитивных нарушений. АГ и СД2 усугубляют это поражение через механизмы артериального ремоделирования, повышение жесткости артерий и нарушения мозгового кровотока;
- снижению клиренса бета-амилоида (Аβ). Артериальная жесткость, ассоциированная с АГ, нарушает периваскулярный клиренс Аβ, способствуя его накоплению в мозге и формированию амилоидных бляшек, что прокладывает патофизиологический мост между сосудистой патологией и БА;
- нейровоспалению. При СД2 активируется путь, опосредованный рецепторами к конечным продуктам гликирования (RAGE), что усугубляет нейровоспаление и дисфункцию ГЭБ.

В условиях коморбидности АГ и СД2 особую важность приобретает активный скрининг пациентов на когнитивные нарушения. «Золотым стандартом» для выявления недементных ЛКР считается Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), которая превосходит по чувствительности Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), особенно в выявлении сосудистых и мультидоменных нарушений. У больных с АГ и СД2 часто встречается немнестический вариант ЛКР с преобладанием нарушений исполнительных функций, что требует целенаправленного подхода к оценке и обязательной консультации невролога.

#### *Дислипидемия и когнитивные нарушения*

Нарастающая глобальная эпидемия СД2 и деменции определяет необходимость поиска общих их патогенетических звеньев и превентивных стратегий. Одним из ключевых таких звеньев выступает дислипидемия — неотъемлемый компонент метаболического синдрома и СД2. Современные данные указывают на то, что нарушения липидного спектра могут вносить значительный вклад в риск развития когнитивных нарушений и деменции, однако эти ассоциации являются сложными и зависят от типа липида, времени его измерения в течение жизни и типа деменции [4].

Рассмотрим роль отдельных липидных фракций в возникновении когнитивных нарушений.

#### *Общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности*

Метаанализы проспективных исследований свидетельствуют, что повышенный уровень общего холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в молодом и среднем возрасте ассоциирован с увеличением риска всех причин деменции и БА в поздней

жизни. Однако измерения этих показателей в пожилом возрасте дают противоречивые результаты, что, вероятно, обусловлено феноменом «обратной причинности»: снижение холестерина может быть следствием потери аппетита и изменения метаболизма в ранней фазе деменции, а также влиянием «систематической ошибки выживания». Данные менделевской рандомизации (MR), изучающие причинно-следственные связи, в основном не подтверждают прямой генетической ассоциации между ЛПНП и риском БА, что может быть обусловлено методологическими сложностями, включая необходимость учета влияния гена APOE [5].

#### *Триглицериды*

Данные о связи уровня триглицеридов (ТГ) с деменцией остаются неубедительными и противоречивыми. В то время как некоторые крупные проспективные исследования выявили ассоциацию высоких концентраций ТГ в среднем возрасте с повышенной вероятностью развития деменции, другие работы, напротив, показали протективный эффект высокого содержания ТГ в пожилом возрасте. Эти противоречия также могут объясняться обратной причинностью и выживаемостью. Генетические исследования в основном не выявляют причинной связи между уровнем ТГ и деменцией [5, 6].

#### *Холестерин липопротеидов высокой плотности*

Значение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в развитии деменции остается наименее ясным. Метаанализы не выявляют устойчивой связи между ними. При этом некоторые крупные проспективные когорты демонстрируют парадоксальный результат: высокий уровень ЛПВП в среднем возрасте может быть ассоциирован с повышенным, а не сниженным риском возникновения деменции и БА [7]. Это дает основания предположить, что при определенных условиях (в том числе, возможно, при СД2) частицы ЛПВП могут становиться дисфункциональными и терять свои протективные свойства. Генетические данные в этой области противоречивы, что требует дальнейших исследований на индивидуальном уровне.

#### *Аполипопротеины*

Установлено, что низкая концентрация аполипопротеина Е (апоЕ) в плазме является устойчивым и независимым от генотипа APOE фактором риска развития деменции (в том числе сосудистой) и БА [8]. Генетические исследования подтверждают причинный характер этой связи. Что касается апоА1 (основного белка ЛПВП) и апоВ (основного белка атерогенных липопротеидов и хиломикронных ремнантов), то в их отношении данные ограничены. Крупные проспективные исследования показывают, что высокий уровень апоА1 ассоциирован со сниженным риском деменции, а высокий уровень апоВ — с повышенным, особенно при измерении в среднем возрасте.

#### *Патогенетические механизмы и терапевтические перспективы*

Основной механизм, связывающий дислипидемию и деменцию, особенно БА, основан на метаболизме

и реализации транспортных функций апоЕ в головном мозге. Аллель *APOE* ε4 является самым сильным генетическим фактором риска поздней формы БА. Изоформа апоЕ4 менее эффективно выполняет функцию шаперона при клиренсе β-амилоида через ГЭБ, что приводит к его накоплению. Дислипидемия, характерная для СД2 (высокие уровни ТГ, низкие концентрации ЛПВП, наличие мелких плотных ЛПНП), может усугублять этот процесс, способствуя церебральной сосудистой патологии, системному воспалению и окислительному стрессу, которые, в свою очередь, нарушают функцию ГЭБ и располагают к развитию нейродегенерации.

В контексте терапии дислипидемии наиболее изученными являются статины. Согласно результатам метаанализов обсервационных исследований, прием статинов ассоциирован со снижением риска всех причин деменции и БА [9]. Однако данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) с когнитивными конечными точками менее убедительны в этом отношении, что может быть связано с недостаточной продолжительностью наблюдения и началом терапии в пожилом возрасте, когда патологический процесс в головном мозге уже необратим [10]. Это подчеркивает критически важное значение превентивного подхода, нацеленного на коррекцию липидного обмена именно в среднем возрасте.

Для пациентов с СД2 управление липидным спектром должно рассматриваться не только как способ снижения кардиоваскулярного риска, но и как потенциальная стратегия сохранения когнитивного здоровья. Современные данные позволяют сформулировать следующие принципы превентивной патогенетической терапии, направленной на коррекцию липидного профиля.

1. «Приоритет среднего возраста»: наиболее перспективна коррекция дислипидемии в среднем возрасте (40–65 лет), до начала необратимых изменений в головном мозге.
2. Интегральный подход к оценке риска: наряду с традиционными показателями (ЛПНП, ТГ, ЛПВП, холестерин, не связанный с ЛПВП (ХС не-ЛПВП) и т.д.), целесообразно оценивать уровень апоВ (как интегральный маркер количества атерогенных частиц) и генотипирование аллелей ε2, ε3, ε4 гена *APOE*.
3. Ранняя и агрессивная липидоснижающая терапия: применение статинов, а при необходимости и других классов гиполипидемических препаратов (например, уже одобренных к применению ингибиторов PCSK9 в виде моноклональных антител, эзетимиба, бемпедоевой кислоты, а также находящихся в стадии разработки, но очень перспективных препаратов малых интерферирующих РНК (siRNA, сиранов) и антисмысловых олигонуклеотидов (пеллакарсена и др.)), для достижения целевых уровней липидов у пациентов с СД2 может иметь двойной кардио- и церебропротективный эффект.
4. Необходимость новых исследований: требуются крупные проспективные исследования и РКИ,

специально сфокусированные на пациентах с СД2, с длительным периодом наблюдения и оценкой когнитивных функций в целях окончательного выявления причинно-следственных связей и определения оптимальных мишеней для терапии.

Таким образом, активный скрининг и коррекция дислипидемии у пациентов с СД2, осуществляемые в рамках превентивной стратегии профилактики ССЗ, открывают реальные перспективы для снижения глобальной распространенности КН и деменции.

### **Суррогатные признаки атеросклероза и поражение органов мишеней**

#### ***Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и когнитивные нарушения***

Накопленные данные убедительно свидетельствуют, что макрососудистые осложнения, выступающие неотъемлемым компонентом патогенеза СД2, вносят значительный вклад в развитие цереброваскулярной патологии и ассоциированных с ней КН. Ключевым неинвазивным маркером системного атеросклероза и субклинического поражения сосудов служит толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий. Результаты крупных проспективных исследований подтверждают, что повышенная ТИМ ассоциирована не только с риском кардиоваскулярных событий, но и с нарушением когнитивных функций и развитием деменции [11].

Крупное популяционное когортное исследование ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities—Neurocognitive Study) с медианой наблюдения 24 года, включившее 12459 участников, выявило, что повышенная ТИМ, измеренная в среднем возрасте, является независимым предиктором развития деменции в отдаленном периоде жизни [11]. После многовариантной коррекции на традиционные факторы риска у лиц с самым высоким квинтилем ТИМ (>0,85 мм) риск деменции оказался достоверно выше (ОР 1,25; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,08–1,45) по сравнению с лицами с наименьшим квинтилем. Важно отметить, что установленная ассоциация носила прямой дозозависимый характер (чем выше показатель, тем выше риск деменции), указывающий на потенциальную роль прогрессирующего атеросклероза в патогенезе когнитивного снижения [11]. Примечательно, что наличие каротидной бляшки в этом исследовании не имело значимой независимой связи с деменцией после учета факторов риска. Это позволяет предположить, что именно диффузное утолщение интима-медиа, возможно, в большей степени отражающее кумулятивное и длительное воздействие сосудистых факторов риска, таких как АГ и дисгликемия, теснее связано с церебральными последствиями, чем локальные атеросклеротические поражения.

Данное наблюдение находит свое объяснение в фундаментальных различиях биологии разных фенотипов атеросклероза. В отличие от бляшки, которая представляет собой фокальное пролиферативное

поражение в областях с низкой скоростью сдвига, зона утолщения комплекса интима-медиа равномерно распределяется по длине артерии, и ее основными предикторами являются возраст и АД. Таким образом, у пациентов с СД2, часто страдающих АГ, повышенная ТИМ может служить индикатором не только системного атеросклероза, но и церебральной микроангиопатии, ведущей к нарушению когнитивных функций через механизмы хронической церебральной гипоперфузии и повреждения белого вещества.

Важное подтверждение роли ТИМ как предиктора именно когнитивного снижения, а не только клинической деменции, было получено в проспективном исследовании INVADE. В нем среди участников без КН на момент включения была выявлена независимая ассоциация между повышенной ТИМ ( $\geq 1,0$  мм) и развитием нового когнитивного дефицита в течение всего двух лет наблюдения (ОР 1,74; 95% ДИ 1,15–2,59) после поправки на возраст, депрессию, образование, физическую активность и многочисленные сосудистые факторы риска [11]. Это говорит о том, что ТИМ может быть чувствительным маркером для идентификации пациентов с высоким риском раннего и быстрого когнитивного снижения, что особенно актуально для коморбидной популяции пациентов с СД2.

Помимо структурных изменений артерий, важную роль в патогенезе когнитивных нарушений играет и их функциональное состояние, в частности жесткость. В том же исследовании ARIC-NCS было продемонстрировано, что снижение эластичности сонных артерий (маркер артериальной жесткости) также ассоциировано с повышенным риском деменции [11]. Это позволяет предположить, что в основе связи между сосудистой патологией и когнитивным снижением лежат как атеросклеротические процессы, так и потеря артериями эластических свойств; в совокупности это ухудшает церебральную гемодинамику, увеличивает пульсовую нагрузку на микроциркуляторное русло головного мозга и способствует его повреждению.

Приведенные данные подчеркивают, что оценка ТИМ сонных артерий у пациентов с СД2 может служить ценным неинвазивным инструментом для стратификации риска развития КН. Учет этого маркера в клинической практике может помочь в более раннем выявлении пациентов, нуждающихся в агрессивной и многокомпонентной коррекции сосудистых факторов риска. Перспективное направление будущих исследований – изучение того, насколько активное управление факторами риска (например, строгий контроль АД с использованием препаратов, обладающих органопротективными свойствами, и достижение целевых показателей гликемии) и применение патогенетически ориентированной сахароснижающей терапии (например, иДПП-4, пиоглитазоном, иНГЛТ-2 или арГПП-1) может замедлить прогрессирование как ТИМ, так и ассоциированного с ней когнитивного снижения у данной категории больных. Интеграция

оценки ТИМ в алгоритмы ведения пациентов с СД2 может стать шагом на пути к персонализированной превентивной терапии, направленной на сохранение не только физического, но и когнитивного здоровья.

### **Острое нарушение мозгового кровообращения и риск когнитивных нарушений у пациентов с диабетом и предиабетом**

Перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) – является ведущим и самым серьезным независимым фактором риска развития КН и деменции. У пациентов с СД2, которые изначально имеют повышенный риск цереброваскулярной патологии, это взаимодействие приобретает особую значимость, формируя порочный круг взаимно отягощающих состояний.

#### *Распространенность и патогенез постинсультных когнитивных нарушений*

Постинсультные КН (ПИКН) – чрезвычайно распространенное явление. В первый год после перенесенного инсульта они встречаются у 22–60% выживших, а распространенность постинсультной деменции (ПИД) в течение 5 лет достигает трети всех случаев [12]. Патопатология ПИКН сложна и многокомпонентна. Острый инсульт действует как триггер, запускающий каскад патологических событий в головном мозге, который часто сопровождается фоновыми изменениями в виде церебральной микровазкулярной болезни (лейкоаразис, микроинфаркты) и нейродегенеративной патологии (например, БА) [12]. Концепции «мозгового резерва» и «уязвимости мозга» играют здесь ключевую роль: у пациентов с более низким резервом (обусловленным, например, возрастом, низким уровнем образования или преморбидными КН) даже небольшой инсульт может привести к значительным когнитивным последствиям [12]. У пациентов с СД2 хроническая гипергликемия, ИР и сопутствующие метаболические нарушения дополнительно снижают мозговой резерв и усугубляют повреждение нейроваскулярной единицы, делая их особенно уязвимыми к когнитивному снижению после ОНМК.

#### *Инсулинорезистентность – сахарный диабет 2 типа – инсульт: общий патогенетический узел*

СД2 – это не только установленный фактор риска первого и повторного инсульта, но и независимый предиктор когнитивного снижения. ИР, выступающая стержневым патогенетическим механизмом СД2, имеет ключевое значение и в развитии цереброваскулярной патологии. ИР ассоциирована с дислипидемией, АГ, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией и системным воспалением, что в совокупности ускоряет формирование атеросклероза и повышает риск как инсульта, так и хронической ишемии головного мозга. Таким образом, пациенты с СД2 и перенесен-



**Рисунок 2.** Оценка влияния пиоглитазона на риск повторного инсульта. NNT – число больных, которых необходимо лечить, чтобы избежать неблагоприятного события. Адаптировано из [13].

ным инсультом образуют группу особо высокого риска по развитию и прогрессированию ПИКН. В этом аспекте особый интерес представляют препараты, способные не только контролировать гликемию, но и воздействовать на множественные патогенетические звенья, общие для СД2 и нейродегенерации. Одним из них является пиоглитазон – тиазолидиндион, агонист  $\gamma$ -рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом (PPAR- $\gamma$ ).

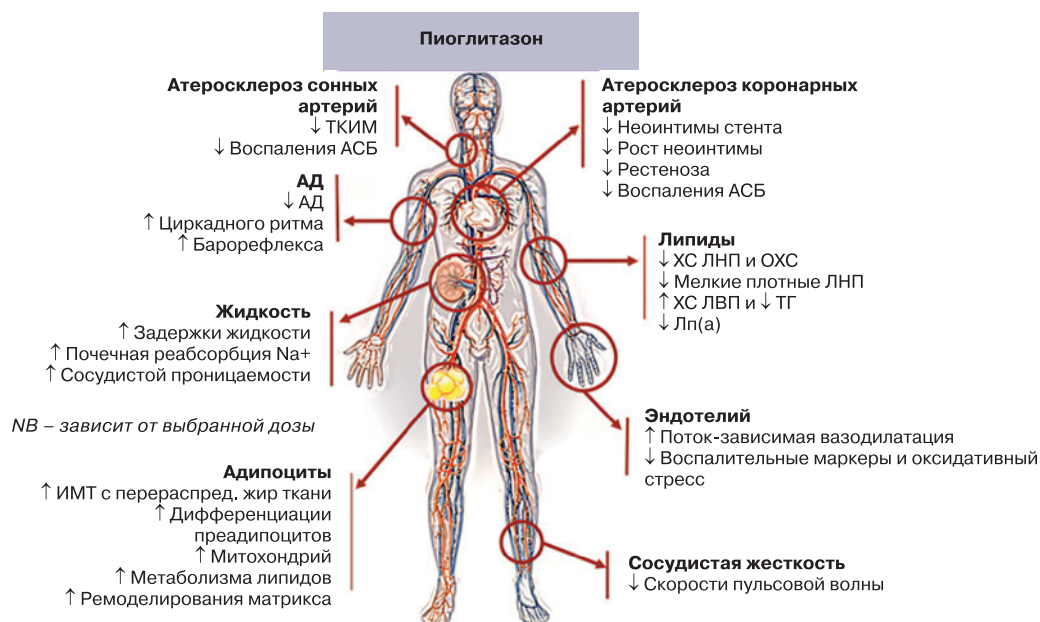
#### **Потенциал пиоглитазона в снижении риска повторного инсульта и постинсультных когнитивных нарушений**

Плейотропные эффекты пиоглитазона, обнаруженные в крупных РКИ, позволяют рассматривать его в качестве кандидата для применения в рамках превентивной терапии КН у пациентов высокого кардиоваскулярного риска. В контексте превентивной терапии крайне интересны данные о влиянии препаратов, обеспечивающих коррекцию фундаментальных механизмов, таких как ИР, на уменьшение риска сердечно-сосудистых событий. Так, большое проспективное исследование PROactive, в котором участвовали пациенты с СД2 и макроваскулярной патологией, продемонстрировало, что добавление пиоглитазона к стандартной терапии в подгруппе больных с уже перенесенным инсультом снижает риск рецидива фатального и нефатального инсульта на 47% (ОР 0,53; 95% ДИ: 0,34–0,85;  $p = 0,0085$ ), а комбинированную конечную точку «больших нежелательных сердечно-сосудистых событий» MACE (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульт) – на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,53–1,00;  $p = 0,047$ ) [13] (рис. 2). При этом в подгруппе участников без предшествующего инсульта значимого эффекта в отношении первичного инсульта отмечено не было, что подчеркивает протективный потенциал пиоглитазона именно во вторичной профилактике (как сосудистых событий, так и связанных с ними когнитивных исходов) у наиболее уязвимых пациентов [14].

Эти данные получили дальнейшее развитие в исследовании IRIS, которое включило пациентов без СД2, но с ИР и недавно перенесенным ишемическим

инсультом или ТИА. В соответствии с его результатами терапия пиоглитазоном в течение 4,8 года значительно снижала комбинированный риск фатального/нефатального инсульта или инфаркта миокарда – на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ: 0,62–0,93;  $p = 0,007$ ) [15]. Кроме того, применение этого препарата достоверно уменьшало риск повторного ишемического инсульта на 28% (ОР 0,72; 95% ДИ: 0,57–0,91,  $p = 0,005$ ), любого инсульта – на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,94;  $p=0,01$ ), без повышения риска геморрагического инсульта (ОР 1,00; 95% ДИ 0,50–2,00;  $p=1,00$ ) [15]. И хотя когнитивная функция исследуемых пациентов не была первичной конечной точкой в IRIS, а значимого влияния пиоглитазона на результаты тестирования по шкале MMSE выявлено не было, важно отметить, что уменьшение числа повторных цереброваскулярных событий само по себе является мощным фактором профилактики ПИКН и ПИД [12, 15]. Повторные инсульты фатально увеличивают кумулятивную повреждающую нагрузку на головной мозг и рассматриваются как один из самых сильных предикторов развития деменции [12].

Результаты РКИ IRIS и PROactive открывают путь к новой парадигме превентивной патогенетической терапии, при которой лечение пациента с СД2 и высоким риском развития инсульта или уже перенесенным инсультом должно включать не только контроль гликемии и стандартную вторичную профилактику, но и целенаправленное воздействие на ИР для улучшения долгосрочного прогноза. Пиоглитазон, несмотря на исторически давние опасения, связанные с дозозависимой задержкой жидкости на фоне его приема, демонстрирует значительный кардиопротективный потенциал, напрямую способствуя улучшению сердечно-сосудистого прогноза. Метаанализы крупных РКИ показывают, что терапия этим препаратом приводит к снижению риска MACE (включая нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт) на 20%. Этот эффект особенно выражен у пациентов с уже установленным ССЗ, т.е. в рамках вторичной



**Рисунок 3.** Сосудистые эффекты пиоглитазона и его влияние на факторы сердечно-сосудистого риска. Адаптировано из [16]

профилактики. Пиоглитазон повышает чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень глюкозы в плазме и содержание маркеров системного воспаления, улучшает вазомоторную реактивность, оказывает благоприятное влияние на липидный обмен, АД и тромбоз. Также он предотвращает прогрессирование предиабета в диабет, воздействуя на множество кардиометаболических нарушений одновременно. Важно отметить, что препарат замедляет и прогрессирование атеросклероза, что подтверждается уменьшением ТИМ сонных артерий и объема коронарных бляшек. Кроме того, пиоглитазон достоверно снижает риск рестеноза после имплантации коронарного стента. Эти данные позволяют рассматривать его как эффективное средство для улучшения долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза, особенно у пациентов с СД2 и ИР (рис. 3) [15, 16].

Современные данные позволяют рассматривать ИР не только как метаболическую основу СД2, но и как важнейшее звено в патогенезе ЦВЗ и связанных с ними КН. Терапия, направленная на улучшение чувствительности тканей к инсулину, такая как применение пиоглитазона, демонстрирует реальный потенциал в разрыве порочного круга «СД2 → инсульт → когнитивная дисфункция». У пациентов с СД2 и перенесенным инсультом пиоглитазон доказал свою эффективность в снижении риска повторного инсульта [14], а у пациентов с ИР без СД2 – в уменьшении риска новых сосудистых событий [15].

Непосредственное влияние пиоглитазона на риск развития деменции было изучено в крупном национальном когортном исследовании в Южной Корее с использованием базы данных Национальной службы медицинского страхования (NHIS) [17]. Среди 91 218 пациентов с впервые выявленным СД2 использование пиоглитазона в течение 4 лет после установления диагноза ассо-

циировалось со снижением риска всех форм деменции на 16% (скорректированное отношение рисков (сОР) 0,84; 95% ДИ: 0,75–0,95). Важнейшим выводом этого исследования стал выраженный эффект терапии у пациентов с предшествующим ишемическим инсультом (сОР 0,46; 95% ДИ: 0,24–0,90) или ишемической болезнью сердца (сОР 0,57; 95% ДИ 0,38–0,86) [18]. Таким образом, пациенты с СД2 и высоким ишемическим бременем получают максимальную пользу от применения пиоглитазона именно в контексте профилактики когнитивного снижения. Добавим, что анализ с использованием многостадийной модели показал также снижение риска развития инсульта на фоне приема пиоглитазона (ОР 0,81; 95% ДИ 0,66–1,00) [16]. Это подчеркивает критически важную роль профилактики цереброваскулярных событий как ключевого механизма, опосредующего нейропротекцию.

Накопленные данные позволяют рассматривать пиоглитазон как перспективный инсулиносенситайзер для применения у пациентов с СД2 в рамках персонализированной превентивной стратегии, направленной не только на контроль гликемии, но и на снижение риска когнитивных нарушений. Наибольшая польза от такой терапии ожидается у больных СД2, имеющих высокий сердечно-сосудистый и цереброваскулярный риск, в частности, с предшествующим инсультом или ишемической болезнью сердца (ИБС) в анамнезе. Механизм действия пиоглитазона является многокомпонентным и включает цереброваскулярную профилактику, противовоспалительные эффекты и прямое влияние на патогенез нейродегенерации. Дальнейшие исследования, специально сфокусированные на влиянии такой терапии на отдаленные траектории когнитивного снижения и риск деменции в этой уязвимой популяции, представляются перспективным направлением в неврологии и диабетологии.

### «Сахарный диабет 3 типа» – инсулинорезистентность и нейродегенерация

В последние годы накоплены убедительные данные о тесной патогенетической связи между СД2 и нейродегенеративными заболеваниями, в первую очередь с БА. Эта взаимосвязь послужила основанием для появления концепции «диабета 3 типа» (СД3), которая описывает БА как метаболическое заболевание головного мозга, характеризующееся ИР и нарушением сигнальных инсулиновых путей в центральной нервной системе (ЦНС) [18]. Ключевым механизмом, связывающим СД2 и БА, выступает ИР мозга (ИРМ). Инсулиновые рецепторы широко представлены в областях, критически значимых для памяти и обучения (гиппокамп, кора головного мозга), инсулин играет жизненно важную роль в синаптической пластичности, высвобождении нейромедиаторов и метаболизме глюкозы. ИРМ создает патологический каскад, объединяющий основные гипотезы патогенеза БА, – амилоидную и тау-патологию. Важным связующим звеном является и системное хроническое воспаление, характерное для СД2. Провоспалительные цитокины (такие как фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин 6), уровень которых повышен при СД2, способствуют нарушению инсулиновой сигнализации в мозге, усиливают окислительный стресс и нейровоспаление, что, в свою очередь, усугубляет патологию через накопление как  $\beta$ -амилоида, так и тау-белка. Окислительный стресс, индуцированный гипергликемией, вызывает образование конечных продуктов гликирования (AGEs), которые, взаимодействуя со своими рецепторами (RAGE), также вносят вклад в нейродегенерацию. Концепция «СД3» предоставляет прочную теоретическую основу для пересмотра подходов к лечению и профилактике БА. Патогенетическая терапия, нацеленная на ИР и метаболическую дисфункцию мозга, открывает новые возможности в борьбе с этим тяжелым нейродегенеративным заболеванием.

Современные терапевтические стратегии начинают смещаться в сторону таргетного воздействия на эти общие патогенетические механизмы. Перспективным направлением в этой области является репозиционирование противодиабетических препаратов для лечения и профилактики когнитивных нарушений, в частности пиоглитазона, иДПП-4, арГПП-1 и ИНГЛТ-2. К наиболее перспективным препаратам с позиции таргетного болезнь-модифицирующего воздействия на нейродегенеративные процессы «СД3» относится пиоглитазон.

Крупный систематический обзор и метаанализ 144 проспективных исследований, проведенный Хуе М. et al. (2019), продемонстрировал, что прием пиоглитазона ассоциирован со значительным (на 47%) снижением риска развития деменции у больных диабетом [19]. Такой защитный эффект был статистически значимым и отличался высокой степенью доказательности. Эта работа предоставляет убедительные доказательства того, что пиоглитазон может оказывать прямое положительное влияние на патофизиологические процессы, лежащие

в основе нейродегенерации, которое выходит за рамки стандартного сахароснижающего действия препарата.

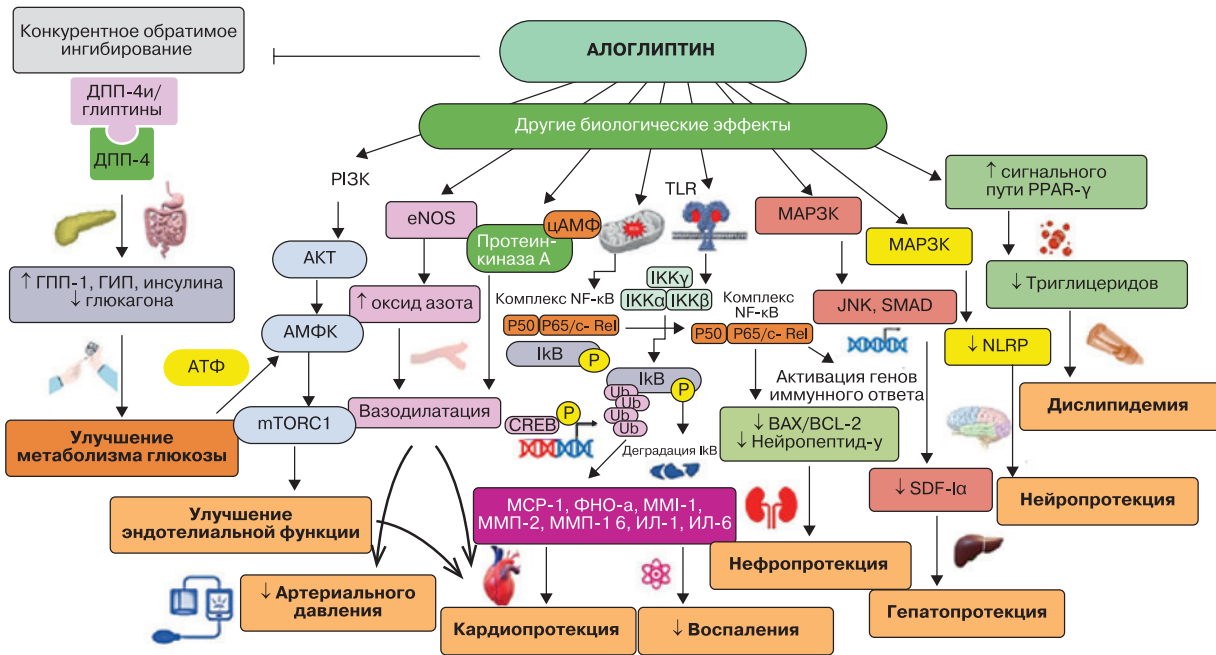
Приведенные эпидемиологические данные нашли подтверждение в сетевом метаанализе РКИ, посвященных оценке эффективности антидиабетических препаратов при БА и умеренных КН. Cao B. et al. (2018) установили, что именно пиоглитазон в дозе 15–30 мг в сутки демонстрировал наибольшую эффективность в улучшении когнитивных функций по сравнению с плацебо и иными антидиабетическими средствами, включая интраназальный инсулин, метформин и другие тиазолидиндионы (ТЗД) [20]. При этом препарат показал сопоставимую с плацебо переносимость. Важно отметить следующее: эффект пиоглитазона, по-видимому, не имеет линейной зависимости от дозы, поскольку прием более высокой его дозировки (45 мг) не давал значимых преимуществ, что указывает на существование оптимального терапевтического диапазона доз у этого лекарственного средства.

Согласно результатам систематического обзора и метаанализа 13 крупных долговременных исследований ( $n = 1\,404\,830$ ) 2025 г., использование пиоглитазона ассоциируется со статистически значимым снижением риска развития деменции на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ: 0,76–0,81) по сравнению с пациентами, не принимающими пиоглитазон или ТЗД. Этот защитный эффект имел низкую гетерогенность ( $I^2 = 0\%$ ), что указывает на устойчивость и потенциальную воспроизводимость полученного результата в различных популяциях [21].

Патогенетическое обоснование применения пиоглитазона при КН многогранно. Ключевым связующим звеном между СД2 и нейродегенерацией считается ИР, которая затрагивает не только периферические ткани, но и головной мозг («церебральная инсулинорезистентность»). Продолжительное исследование Willmann C. et al. (2020), включившее лиц с предиабетом, убедительно продемонстрировало, что именно снижение периферической чувствительности к инсулину, а не просто повышенный уровень глюкозы, выступает предиктором когнитивного снижения, особенно в мнестической сфере [22]. Это позволяет выдвинуть гипотезу, что терапевтические вмешательства, улучшающие чувствительность к инсулину, такие как применение пиоглитазона, могут иметь наибольший потенциал для замедления когнитивного снижения.

К основным механизмам, опосредующим потенциальное нейропротективное действие пиоглитазона, относятся:

- усиление периферической и церебральной чувствительности к инсулину. Улучшая сигнализацию инсулина в мозге, препарат может положительно влиять на синаптическую пластичность, функцию нейронов и энергетический метаболизм в ключевых для памяти областях, таких как гиппокамп [20–22];
- противовоспалительное действие. Активация PPAR- $\gamma$  влечет за собой подавление экспрессии провоспалительных генов. Поскольку хроническое



**Рисунок 4.** Схематическое изображение потенциальных механизмов протективного действия алоглиптина на различные системы органов. ↑ – повышение (активация); ↓ – снижение уровня (или снижение активности); PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; АКТ – серин/треонин-протеинкиназа (протеинкиназа В); АМФК – Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа; mTORc1 – мишень рапамицина у млекопитающих; комплекс 1; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; IKKα/β – ингибитор каппа-В киназы субъединица альфа/бета; IκB – ингибитор каппа-легкой цепи ген-усилителя активированных В-клеток; NF-κB – ядерный фактор каппа-В; MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок-1; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; MMP – матриксная металлопротеиназа; ИЛ – интерлейкин; TLR – толл-подобные рецепторы; BCL-2 – антиапоптотический белок В-клеточной лимфомы-2; BAX – BCL-2-ассоциированный X-белок; JNK – c-Jun N-концевая киназа; SMAD – белки семьи Smad; SDF-1α – стромальный фактор роста-1; продуцируемый стромальными клетками; SIRT1 – сиртуин 1; NLRP – NOD-подобный рецептор; PPAR-γ – рецепторы; активируемые пероксисомными пролифераторами-γ; CREB – цАМФ-ответственный элемент-связывающий белок. Адаптировано из [25]

системное и нейровоспаление играют значительную роль в патогенезе как СД2, так и БА, этот эффект может способствовать снижению нейродегенеративного процесса [20, 21];

- влияние на метаболизм амилоида-β. Предполагается, что агонисты PPAR-γ могут снижать накопление амилоида-β в головном мозге [19, 21].

Полученные данные дают веские основания для более широкого применения пиоглитазона в терапии СД2 не только с целью контроля гликемии, но и предотвращения или замедления когнитивной дисфункции. Такой превентивный, патогенетически ориентированный подход может открыть новые горизонты в борьбе с растущей распространенностью деменции. При обнаружении у пациента выраженной ИР, сочетанных кардиометаболических факторов риска (дислипидемии, АГ, метаболически ассоциированной жировой болезни печени), предрасположенности к БА по генотипу *APOE* терапия пиоглитазоном 15–30 мг может оказать максимальную пользу.

### Инкретин-направленная терапия: от контроля гликемии к нейропротекции

Инкретин-направленная терапия, представленная арГПП-1 и иДПП-4, приобретает особое значение в терапии СД2 благодаря своим плейотропным эффектам, выходящим далеко за рамки гликемического контроля.

ИДПП-4, к которым относится алоглиптин, повышают уровень эндогенных инкретинных (глюкагоноподобно-

го пептида-1 и глюкозозависимого инсулиногенного полипептида), продлевая их действие. Это не только усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона, но и запускает каскад сигнальных путей, обладающих цитопротекторным, противовоспалительным и антиапоптотическим действием в различных органах и тканях, включая ЦНС. Преклинические исследования свидетельствуют о многостороннем нейропротективном потенциале алоглиптина. Он способствует фосфорилированию цАМФ-ответственного элемент-связывающего белка (CREB) в β-клетках поджелудочной железы, что индуцирует экспрессию антиапоптотических белков Bcl-2 и BIRC3 [23]. Аналогичные механизмы могут работать и в нейронах. В экспериментальных моделях алоглиптин показал способность уменьшать размер церебрального инфаркта, восстанавливать экспрессию белков плотных контактов (зонулина-1, окклюдина) и улучшать сосудистую проницаемость головного мозга [24]. В модели болезни Паркинсона алоглиптин восстанавливал уровень дофамина в стриатуме, модулируя путь pT172-AMPK/SIRT1/PGC-1α и подавляя инфламмасому HMGB1/TLR4/NLRP3 [24]. Эти данные указывают на то, что нейропротективные эффекты иДПП-4 опосредованы не только усилением сигнального пути глюкагоноподобного пептида-1, но и влиянием на другие субстраты дипептидилпептидазы-4, такие как фактор стромы-1 (SDF-1α) и нейропептид Y, которые играют существенную роль в выживании нейронов и ангиогенезе [25] (рис. 4).

***Алоглиптин и риск деменции: данные наблюдательных исследований и клинических испытаний***

Реальные данные подтверждают нейропротективный потенциал инкретиновой терапии. Согласно результатам крупного ретроспективного когортного исследования с участием 84 798 пожилых пациентов с СД2, применение новых поколений ССП, включая иДПП-4, ассоциировано со снижением риска развития деменции на 31% по сравнению с использованием более старых лекарственных средств. При этом монотерапия иДПП-4 была связана со снижением риска дементных нарушений на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,63–0,71) [26].

В другом популяционном когортном исследовании комбинированная терапия с включением иДПП-4 продемонстрировала наиболее выраженный защитный эффект у пациентов с впервые выявленным СД2. Прием комбинации метформина, производного сульфонилмочевины (ПСМ) и иДПП-4 был ассоциирован со значительным снижением вероятности формирования деменции (сОР 0,48; 95% ДИ: 0,45–0,51) по сравнению с группой, не получавшей медикаментозной терапии [27]. Это позволяет предположить, что раннее и комбинированное назначение инкретиновой терапии может быть особенно эффективным для долгосрочной защиты когнитивных функций.

Систематический обзор и сетевой метаанализ 41 наблюдательного исследования подтвердили, что терапия иДПП-4 связана со снижением риска БА (отношение шансов 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,93) по сравнению с отсутствием терапии. В рейтинге препаратов по эффективности в снижении риска деменции (SUCRA) иДПП-4 заняли четвертое место после пиоглитазона, иНГЛТ-2, арГПП-1, но превзошли метформин [28].

Представленные сведения дают основания рассматривать алоглиптин и другие иДПП-4 как перспективные средства для превентивной патогенетической терапии, нацеленной не только на контроль гликемии, но и снижение риска нейродегенеративных заболеваний у пациентов с СД2. Благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость этой группы препаратов у пожилых пациентов и больных с сопутствующей патологией делают их особенно подходящими для длительного применения.

Таким образом, накопленная информация о плейотропных эффектах алоглиптина, особенно его нейропротективных свойствах, позволяет рассматривать этот иДПП-4 как инструмент для многокомпонентной стратегии ведения пациентов с СД2 (особенно в комбинации с пиоглитазоном), направленной на сохранение не только метаболического, но и когнитивного здоровья.

***Влияние алоглиптина на липидный спектр и толщину интима-медиа сонных артерий: от кардиометаболического риска к антиатеросклеротическим эффектам***

Помимо гликемического контроля, важнейшей мишенью терапии СД2 служит коррекция диабетической

дислипидемии – ключевого фактора прогрессирования атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений. В этом разрезе отдельный интерес представляют плейотропные эффекты инкретиновой терапии, в частности ингибитора ДПП-4 алоглиптина.

Систематический обзор и метаанализ Monami M. et al. (2012), объединивший 17 РКИ, продемонстрировал, что терапия иДПП-4 ассоциирована со статистически значимым снижением уровня общего холестерина на 0,18 ммоль/л (95% ДИ: от -0,29 до -0,06) и ТГ на 0,147 ммоль/л (95% ДИ: от -0,263 до -0,031) по сравнению с контролем [29]. При этом наиболее выраженное снижение этих показателей наблюдалось именно на фоне приема алоглиптина: общего холестерина – на 0,27 ммоль/л (95% ДИ: от -0,51 до -0,02), ТГ – на 0,821 ммоль/л (95% ДИ: от -0,875 до -0,767). При этом благоприятное влияние препарата на липидный профиль не было напрямую связано с уменьшением уровня HbA1c, что позволяет предположить наличие у него независимых от снижения гликемии липид-модифицирующих механизмов действия [29].

Более детальное представление о влиянии алоглиптина на постпрандиальный липидный обмен, играющий ключевую роль в атерогенезе, дает работа Eliasson B. et al. (2012) [30]. В этом 16-недельном многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании лечение алоглиптином достоверно снижало у пациентов с СД2 общий уровень ТГ на 36% ( $p < 0,001$ ), а также содержание ТГ в хиломикронах на 40% ( $p < 0,001$ ) и во фракции крупных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) на 42% ( $p < 0,001$ ) после приема пищи по сравнению с плацебо [30]. Кроме того, терапия алоглиптином значимо уменьшала постпрандиальный уровень ApoB – ключевого маркера количества кишечных липопротеидов, что свидетельствует о прямом влиянии инкретиновой системы на сборку и/или секрецию хиломикронов в энтероцитах. На фоне применения алоглиптина уровень ApoB-100 в ремнантах ЛПОНП снизился на 36% ( $p < 0,021$ ), ApoB-48 в хиломикронах – на 25% ( $p < 0,028$ ), концентрация ТГ натошак – на 20% ( $\Delta -0,56$  ммоль/л,  $p=0,003$ ). Наряду с этим наблюдалось достоверное общее снижение ApoB-48 во всех липидных фракциях и уровня ремнантного холестерина по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$ ) [30]. Авторы этого исследования отмечают быстрое наступления эффекта алоглиптина – улучшение липидного спектра крови и гликемических показателей проявлялось уже через 4 нед. лечения. Снижение постпрандиальной липемии и количества атерогенных ремнантных частиц вносит важный вклад в улучшение общего кардиометаболического профиля.

В самом обширном сетевом метаанализе, выполненном Chow J. et al. (2025), при оценке влияния всех классов сахароснижающих препаратов (ССП) на гликемические и негликемические показатели, было

продемонстрировано, что алоглиптин не только является лидером в группе иДПП-4 по доле пациентов, достигших целевых показателей гликемического контроля ( $HbA_{1c} < 7\%$  – 91% больных; 95% ДИ: 76–98), но и по достоверному дозозависимому снижению уровня общего холестерина в сравнении с плацебо. Так, терапия алоглиптином в дозах 50, 25 и 12,5 мг 1 раз в сутки ассоциировалась со снижением общего холестерина на 11,15 (95% ДИ: от -19,99 до -2,48), 6,11 (95% ДИ: от -10,33 до -2,07) и 5,53 (95% ДИ: от -9,72 до -1,49) мг/дл соответственно. Прием алоглиптина также вызывал снижение других параметров липидного профиля по сравнению с плацебо: пиковое достоверное снижение ХС ЛПНП, составившее 3,49 мг/дл (95% ДИ: от -7,04 до -0,12), было достигнуто на дозе 25 мг, а максимальное уменьшение ТГ (-27,41 мг/дл; 95% ДИ: от -50,13 до -5,99) при использовании дозировки 50 мг [31].

Наиболее убедительные доказательства антиатеросклеротического эффекта алоглиптина получены в проспективном рандомизированном исследовании SPEAD-A (The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis) [32]. У пациентов с СД2 без явных ССЗ 2-летняя терапия алоглиптином по сравнению со стандартным лечением (без иДПП-4 или арГПП-1) привела к достоверно более выраженному уменьшению средней ТИМ (-0,026 против +0,005 мм в контроле,  $p=0,022$ ) и максимальной ТИМ в правой (-0,045 против +0,011 мм,  $p=0,025$ ) и левой (-0,079 против -0,015 мм,  $p=0,013$ ) общих сонных артериях [32]. Этот эффект оставался значимым после поправки на изменения уровня  $HbA_{1c}$ ; следовательно, он был независим от гликемического контроля, и, вероятно, опосредован прямым воздействием препарата на сосудистую стенку, включая его противовоспалительные и антипролиферативные механизмы [32].

Эти результаты и выводы нашли подтверждение в крупном систематическом обзоре и сетевом мета-анализе Lv Q. et al. (2024), в котором напрямую сопоставлялось влияние 14 классов ССП на прогрессирование ТИМ [33]. Согласно полученным данным, алоглиптин имел высокую эффективность, сопоставимую с арГПП-1, и достоверно превзошел плацебо по способности замедлять прогрессирование ТИМ (разность средних -0,08 мм, 95% ДИ: от -0,13 до -0,02) [33]. В рейтинге эффективности ССП (SUCRA) алоглиптин занял второе место (86,9%) после арГПП-1 (94,9%), оказавшись выше метформина (81,2%) и других представителей своего класса, таких как ситаглиптин (62,8%) [33].

Таким образом, алоглиптин обладает комплексным кардиометаболическим действием, выходящим за рамки контроля гликемии. Его благоприятное влияние на липидный спектр, особенно на постпрандиальную липемию, в сочетании с прямым антиатеросклеротическим эффектом, подтвержденным замедлением прогрессирования ТИМС, позволяет рассматривать это лекарственное средство как перспективный препарат

для патогенетически-ориентированной превентивной терапии, направленной на снижение риска не только сердечно-сосудистых, но и цереброваскулярных осложнений, лежащих в основе сосудистых когнитивных нарушений у пациентов с диабетом.

### **Влияние алоглиптина на сердечно-сосудистый прогноз: данные доказательной медицины**

Современная парадигма лечения СД2 вышла далеко за рамки контроля гликемии, сместив фокус на улучшение долгосрочных прогнозов, и в первую очередь на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, которые остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации пациентов. С этой точки зрения особый интерес представляют иДПП-4, обладающие инкретин-направленным действием, и, в частности, алоглиптин, в отношении которого накоплены наиболее убедительные данные о потенциальном позитивном влиянии на кардиоваскулярные исходы. Это позволяет рассматривать его в том числе как инструмент превентивной патогенетической терапии.

Ключевые доказательства кардиопротективного потенциала алоглиптина были получены в ходе стратифицированного анализа результатов масштабного РКИ EXAMINE [34]. Согласно его результатам, кардиоваскулярные эффекты препарата существенно зависят от функции почек. У пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском, но с сохраненной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $\geq 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>), терапия алоглиптином ассоциировалась со следующими исходами [34]:

- статистически значимое снижение риска трехкомпонентных комбинированных конечных точек МАСЕ (большие неблагоприятные сердечно-сосудистые события – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт): ОР 0,81; 95% ДИ: 0,65–0,99;
- статистически значимое снижение риска четырехкомпонентных конечных точек МАСЕ (серечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта + госпитализации по поводу нестабильной стенокардии): ОР 0,82; 95% ДИ: 0,65–0,99;
- статистически значимое снижение риска смерти от всех сердечно-сосудистых причин: ОР 0,61; 95% ДИ: 0,41–0,92).

Важно подчеркнуть, что в подгруппе пациентов со сниженной функцией почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) подобного эффекта не отмечалось, что указывает на потенциальную модулирующую роль почечного метаболизма или сопутствующих кардиоренальных нарушений в реализации кардиопротективных свойств препарата [34].

Другим значимым аспектом фармакологического действия алоглиптина является его синергизм с метформином – препаратом первой линии терапии СД2. Субанализ исследования EXAMINE показал, что ком-

# Инкресинк®

25мг+15мг  
25мг+30мг

Алоглиптин+Пиоглитазон

МЯГКАЯ СИЛА  
для достижения  
устойчивого  
результата

максимальное  
снижение  
HbA1c\*



Инкресинк® – единственная уникальная  
фиксированная комбинация\*\*:

- ⬇️ Обеспечивает максимальное снижение HbA1c без повышения риска гипогликемии<sup>1-3,\*</sup>
- 🛡️ Обеспечивает устойчивое и длительное удержание гликемического контроля<sup>4-6</sup>

\*Максимальное (более выраженное) снижение уровня гликированного гемоглобина HbA1c относительно исходного значения без выявления гипогликемии на фоне 6 месяцев терапии по сравнению с доступными в РФ пероральными сахароснижающими препаратами классов бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4 и НГЛП-2 по данным сравнительного сетевого метаанализа, результатам исследования PROsperity и алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным с СД<sup>2,3</sup>

\*\*Единственная зарегистрированная на рынке РФ комбинация пиоглитазона и алоглиптина. Источник: <https://grfs.rosminzdrav.ru/>, дата доступа 24.04.2025г. Под уникальностью подразумевается механизм действия пиоглитазона (снижение инсулинорезистентности через активацию ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR $\alpha$ )), а также взаимодополняющий алоглиптин эффект комбинации в отношении терапии СД2 и связанных кардиометаболических нарушений<sup>1,4,5</sup>

1. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белолицкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. Сахарный диабет. 2025;28(2):198-209. <https://doi.org/10.14341/DM13238>. 2. Mearns ES, et al. PLoS One. 2015;10(4):e0125879. 3. Wang B, et al. Medicine (Baltimore). 2018;97(46):12633. 4. Del Prato S, et al. Diabetes Obes Metab. 2018;20(4):786-799. doi:10.1111/dom.13169. 5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet. Diabetes. 2009 Apr;58(4):773-95. 6. Tomlinson B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2022;23(1):29-42. 7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сукаревой. – 12-й выпуск. – М., 2025. 8. [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) - ОХЛП Алоглиптин+Пиоглитазон ЛП-№(000188)-(PF-RU).9. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/DrugRegistrationDetails.aspx>.



бинированный прием двух этих лекарственных средств по сравнению с монотерапией метформином вызывает достоверное уменьшение не только риска сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,49), но и смертности от всех причин (ОР 0,49). Это свидетельствует о том, что такая комбинация может оказывать комплексное положительное влияние на выживаемость пациентов [34].

Данные по другим представителям класса иДПП-4 (ситаглиптину, саксаглиптину, линаглиптину), полученные в исследованиях TECOS, SAVOR-TIMI-53 и CARMELINA, не продемонстрировали аналогичного снижения риска основных сердечно-сосудистых событий. Это позволяет предположить, что благоприятные кардиопротективные эффекты в большей степени присущи именно алоглиптину, а не являются класс-эффектом иДПП-4.

Алоглиптин, особенно у пациентов с сохранной функцией почек и получающих метформин, может рассматриваться не просто как сахароснижающее средство, но и как препарат, патогенетически направленный на улучшение сердечно-сосудистого прогноза. Учитывая тесную патогенетическую связь между сердечно-сосудистым здоровьем и риском когнитивных нарушений (так называемую сосудистую составляющую когнитивного дефицита), есть основания утверждать, что улучшение кардиального прогноза будет благоприятно влиять на церебральную перфузию, маркеры нейровоспаления и динамику когнитивных функций в долгосрочной перспективе.

### **Комбинированная терапия – путь к долговременному успеху**

Современная парадигма ведения пациентов с СД2 претерпела значительные изменения, сместив акцент с реактивного, поэтапного подхода к терапии в сторону активного, превентивного и патогенетически ориентированного лечения уже на старте заболевания. Согласно актуальным российским Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (12-й выпуск, 2025), при наличии определенных условий, таких как высокая исходная гликемия (HbA1c выше индивидуального целевого уровня более чем на 1,0%) или полиморбидный профиль пациента, применение комбинированной сахароснижающей терапии считается оправданным сразу со старта лечения [35]. Ключевым требованием к такой терапии является не только эффективность, наличие доказанных органопротективных и болезнь-модифицирующих свойств, но и высокий профиль безопасности, прежде всего минимальный риск гипогликемии.

Важность избегания гипогликемии сложно переоценить. В многочисленных метаанализах подтверждено, что это состояние ассоциировано с достоверным увеличением риска сердечно-сосудистых событий (MACE), включая сердечно-сосудистую смертность, а также с повышением опасности развития КН, как умеренных, связанных с ЦВЗ, так и деменции на фоне

прогрессирования нейродегенеративного процесса у пациентов с СД2 [36]. Таким образом, выбор препаратов с низким риском гипогликемии становится не только тактической задачей гликемического контроля, но и стратегическим вкладом в долгосрочный прогноз пациента, в том числе в сохранение когнитивных функций. В этом отношении перспективной терапевтической опцией представляется фиксированная комбинация ингибитора иДПП-4 алоглиптина и ТЗД пиоглитазона (препарат Инкресинк®). Оба этих активных компонента характеризуются крайне низким риском развития гипогликемий. Так, при терапии алоглиптином в сочетании с метформином частота тяжелых гипогликемий в ~8–10 раз ниже, чем при приеме ПСМ [37]. Длительное использование пиоглитазона также связана с существенно меньшей вероятностью гипогликемий по сравнению с ПСМ (ОР 0,27 для умеренной и 0,06 для тяжелой гипогликемии) [37]. Один из метаанализов РКИ подтвердил, что комбинация иДПП-4 + пиоглитазон не увеличивает риск гипогликемии по сравнению с монотерапией [38].

Эффективность этой комбинации в достижении строгого гликемического контроля доказана результатами многочисленных РКИ и сетевым метаанализом. Комбинация алоглиптина и пиоглитазона обеспечивает мощное снижение уровня HbA1c – до -2,6% у пациентов с впервые выявленным СД2, ранее не получавших ССП, и до -1,9% в комбинации с метформином у больных, не достигших адекватного гликемического контроля на предшествующей терапии. По данным сетевого метаанализа Mearns E.S. et al., комбинация алоглиптин + пиоглитазон продемонстрировала клиническое превосходство в снижении уровня HbA1c над многими классами ССП, включая арГПП-1, ПСМ, иНГЛТ-2, а также другие иДПП-4 [39].

Патогенетическое преимущество рассматриваемой комбинации заключается в воздействии сразу на 6 из 8 ключевых дефектов «зловещего октета» СД2. Алоглиптин усиливает инкретиновый эффект, повышает глюкозозависимую секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона. Пиоглитазон, будучи мощным сенситайзером инсулина, повышает утилизацию глюкозы периферическими тканями, подавляет продукцию глюкозы печенью и снижает липолиз. Такой комплексный механизм действия не только обеспечивает выраженный сахароснижающий эффект, но и способствует сохранению функции β-клеток, что было установлено в исследовании EDICT, где ранняя тройная терапия с пиоглитазоном, эксенатидом и метформином превосходила пошаговую терапию в плане долгосрочного удержания гликемического контроля и сохранения функции β-клеток [40].

Результаты российского многоцентрового проспективного неинтервенционного исследования PROsperity (n=1999) подтвердили высокую эффективность и безопасность фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в рутинной клинической практике.

Через 6 мес. терапии среднее снижение HbA1c составило -1,3%, а у пациентов с исходным HbA1c >9,0% – до -2,8%. Целевого уровня HbA1c <7,0% достигли 80% пациентов. При этом не было зарегистрировано ни одного случая гипогликемии или сердечной недостаточности, а частота других нежелательных явлений была крайне низкой (около 1%). Кроме того, терапия ассоциировалась с улучшением кардиометаболических параметров и факторов риска: со значимым снижением ИР (НОМА-ИР на 45%), улучшением липидного профиля, снижением систолического АД, уменьшением массы тела и окружности талии [41].

Особого внимания заслуживают кардиопротективные свойства компонентов комбинации, закрепленные в официальных характеристиках лекарственного препарата (ОХЛП) Инкресинка® [42]. Как уже отмечалось выше, в исследовании PROactive пиоглитазон продемонстрировал снижение риска комбинированной конечной точки MACE (сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта) на 18%, а риска повторного инсульта – на 47% [43]. Алоглиптин в исследовании EXAMINE при приеме в комбинации с метформином показал сердечно-сосудистую безопасность и снижение риска MACE у пациентов с острым коронарным синдромом в анамнезе и сохраненной функцией почек [34].

Комбинация алоглиптина и пиоглитазона (Инкресинка®) представляет собой воплощение современной концепции превентивной и патогенетически направленной терапии СД2. Она позволяет уже на старте лечения активно воздействовать на множественные дефекты заболевания, обеспечивая быстрый, мощный и устойчивый гликемический контроль без риска гипогликемий. Такой подход не только эффективно снижает гликемию, но и за счет комплексного кардиометаболического действия и минимального риска ятрогенных осложнений (включая гипогликемию) вносит вклад в профилактику как сердечно-сосудистых, так и потенциально когнитивных осложнений СД2. Включение фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в 2025 г. [44] расширяет возможности врачей по применению этого эффективного инструмента в реальной клинической практике для достижения стратегических целей лечения у широкого круга пациентов.

## Заключение

Проведенный анализ современных данных убедительно демонстрирует, что СД2 и когнитивные нарушения представляют собой не просто коморбидные состояния, а патогенетически взаимосвязанные процессы, формирующие порочный круг. Традиционный подход к лечению СД2, фокусирующийся исключительно на контроле гликемии, оказывается недостаточным для решения проблемы растущей распространенности диабетической энцефалопатии и деменции.

В соответствии с результатами крупных исследований, таких как ACCORD-MIND, интенсивный гликемический контроль сам по себе не приводит к значимому улучшению когнитивных функций, хотя и может замедлять структурные изменения головного мозга [1]. Это подчеркивает необходимость выхода за рамки гликемии и перехода к превентивной, патогенетически направленной стратегии ведения пациентов с СД2.

Ключевым элементом такой стратегии служит комплексное управление кардиометаболическими факторами риска. Как показано в нашем обзоре, агрессивный контроль АД (по данным SPRINT-MIND) [3] и коррекция дислипидемии, особенно в среднем возрасте, вносят существенный вклад в сохранение когнитивного здоровья. Немаловажную роль в решении этой задачи играет и мониторинг субклинического атеросклероза, в частности, оценка ТИА сонных артерий, который является независимым предиктором когнитивного снижения [12]. Эти меры направлены на сосудистый компонент патогенеза когнитивных нарушений, который тесно переплетается с нейродегенеративным.

На этом фоне особую актуальность приобретает концепция «СД3», которая рассматривает болезнь Альцгеймера как метаболическое заболевание мозга, характеризующееся ИР и нарушением инсулиновой сигнализации. Данный подход открывает новые перспективы для репозиционирования ССП с плейотропной активностью. Наши данные свидетельствуют о том, что некоторые классы ССП обладают не только кардиоваскулярной, но и нейропротективной ценностью. В частности, снижение риска деменции на фоне приема пиоглитазона было убедительно показано как в наблюдательных исследованиях, так и в РКИ, где этот препарат снижал риск повторного инсульта – ключевого триггера ПИД. Способность пиоглитазона воздействовать на ИР – краеугольный камень как СД2, так и нейродегенерации – позволяет рассматривать его как ценный инструмент патогенетической терапии.

Не менее многообещающим направлением видится инкретиновая терапия. Препараты группы иДПП-4, в частности алоглиптин, и арГПП-1 обладают свойствами, выходящими далеко за рамки простого гликемического контроля. Сетевые метаанализы указывают на ассоциацию применения этих ССП со снижением риска деменции [28], что подтверждается и данными реальной клинической практики [26, 27]. Нейропротективный потенциал алоглиптина, по-видимому, опосредован не только усилением сигнального пути глюкагоноподобного пептида-1, но и влиянием на другие субстраты дипептидилпептидазы-4, что приводит к снижению нейровоспаления, улучшению функции ГЭБ и стимуляции нейрогенеза [23-25]. Важно, что антиатеросклеротический эффект алоглиптина, подтвержденный замедлением прогрессирования ТИМ в исследовании SPEAD-A [32], вносит дополнительный вклад в церебропротекцию, воздействуя на сосудистую составляющую когнитивного дефицита.

С этой позиции обоснованным и перспективным представляется использование фиксированных комбинаций препаратов с взаимодополняющим механизмом действия, таких как алоглиптин + пиоглитазон (Инкресинк®). Данная комбинация позволяет одновременно воздействовать на большинство ключевых дефектов «зловещего октета» СД2, обеспечивая мощный и стабильный гликемический контроль с минимальным риском гипогликемий [37, 38]. Последнее имеет критически важное значение с учетом установленной связи между гипогликемией и возрастанием риска как сердечно-сосудистых событий, так и когнитивного снижения. Кардио- и цереброваскулярные преимущества компонентов этой комбинации, доказанные в исследованиях PROactive [13] и EXAMINE [34], равно как и положительное влияние на кардиометаболические факторы риска в реальной клинической практике, позволяют рассматривать ее как инструмент реализации новой парадигмы ведения пациентов с СД2.

Таким образом, ключевым элементом новой парадигмы ведения пациентов с СД должна стать комплексная превентивная стратегия, интегрирующая следующие подходы:

- агрессивное управление кардиометаболическими факторами риска, включая контроль гликемии, АД и коррекцию дислипидемии, особенно в среднем возрасте;
- ранний скрининг когнитивных нарушений с использованием чувствительных инструментов (таких

как шкала MoCA) для своевременного выявления пациентов группы риска;

- целенаправленный выбор сахароснижающей терапии, учитывающий ее долгосрочное влияние на когнитивное здоровье. Приоритет следует отдавать препаратам с доказанными нейропротективными и болезнь-модифицирующими свойствами, таким как пиоглитазон, иДПП-4 (алоглиптин) и арГПП-1, которые воздействуют на общие патогенетические механизмы СД2 и нейродегенерации;
- широкое внедрение комбинированной терапии, в том числе фиксированных комбинаций с взаимодополняющим механизмом действия (например, алоглиптин + пиоглитазон). Это позволяет одновременно воздействовать на множество ключевых дефектов СД2, обеспечивая мощный и устойчивый гликемический контроль с минимальным риском гипогликемий, что крайне важно для сохранения когнитивных функций.

Реализация этой интегративной, патогенетически ориентированной модели ведения пациентов требует тесного междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, неврологов и кардиологов. Дальнейшие перспективы в этой сфере связаны с проведением целевых РКИ, оценивающих влияние такой терапии на отдаленные траектории когнитивного снижения, что откроет новые возможности для эффективной профилактики одного из самых тяжелых осложнений СД2.

## Литература/References

1. Srikanth V, Sinclair AJ, Hill-Briggs F, Moran C, Biessels GJ. Type 2 diabetes and cognitive dysfunction-towards effective management of both comorbidities. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(6):535–45. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30118-2.
2. Nagai M, Dote K, Forster CY. Is unrecognized cognitive impairment in hypertension unmasked by diabetes mellitus? *Hypertens Res.* 2022;45(6):1082–84. doi: 10.1038/s41440-022-00906-3.
3. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;321(6):553–61. doi: 10.1001/jama.2018.21442.
4. Juul Rasmussen I, Luo J, Frikke-Schmidt R. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: Associations with cognition and dementia. *Atherosclerosis.* 2024;398:118614. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.118614.
5. European Alzheimer's & Dementia Biobank Mendelian Randomization (EADB-MR) Collaboration; Luo J, Thomassen JQ, Bellenguez C, Grenier-Boley B, de Rojas I, Castillo A et al. Genetic associations between modifiable risk factors and Alzheimer disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(5):e2313734. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13734.
6. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS; CoSTREAM Consortium, on behalf of the International Genomics of Alzheimer's Project. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ.* 2017;359:j5375. doi: 10.1136/bmj.j5375.
7. Kjeldsen EW, Thomassen JQ, Juul Rasmussen I, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk of dementia: Observational and genetic studies. *Cardiovasc Res.* 2022;118(5):1330–43. doi: 10.1093/cvr/cvab164.
8. Wolters FJ, Koudstaal PJ, Hofman A, van Duijn CM, Ikram MA. Serum apolipoprotein E is associated with long-term risk of Alzheimer's disease: The Rotterdam Study. *Neurosci Lett.* 2016;617:139–42. doi: 10.1016/j.neulet.2016.02.018.
9. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma apolipoprotein E levels and risk of dementia: A Mendelian randomization study of 106,562 individuals. *Alzheimers Dement.* 2018;14(1):71–80. doi: 10.1016/j.jalz.2017.05.006.
10. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(5):804–14. doi: 10.1093/eurjpc/zwab208.
11. Wang W, Norby FL, George KM, Alonso A, Mosley TH, Gottesman RF et al. Association of carotid intima-media thickness and other carotid ultrasound features with incident dementia in the ARIC-NCS. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(9):e020489. doi: 10.1161/JAHA.120.020489.
12. El Hussein N, Katzan IL, Rost NS, Blake ML, Byun E, Pendlebury ST et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Hypertension; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2023;54(6):e272–e291. doi: 10.1161/STR.0000000000000430.
13. Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Scherthaner G, Pirags V, Kupfer S, Dormandy J; PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: Results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke.* 2007;38(3):865–73. doi: 10.1161/01.STR.0000257974.06317.49.
14. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–89. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67528-9.
15. Yaghi S, Furie KL, Viscoli CM, Kamel H, Gorman M, Dearborn J et al.; IRIS Trial Investigators. Pioglitazone prevents stroke in patients with a recent transient ischemic attack or ischemic stroke: A planned secondary analysis of the IRIS trial (Insulin Resistance Intervention after Stroke). *Circulation.* 2018;137(5):455–63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030458.
16. Nesti L, Tricó D, Mengozzi A, Natali A. Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: A new perspective on an overlooked drug. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):109. doi: 10.1186/s12933-021-01294-7.
17. Ha J, Choi DW, Kim KJ, Kim KY, Nam CM, Kim E. Pioglitazone use and reduced risk of dementia in patients with diabetes mellitus with a history of ischemic stroke. *Neurology.* 2023;100(17):e1799–e1811. doi: 10.1212/WNL.00000000000207069.
18. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Van Giau V. Type 3 diabetes and its role implications in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(9):3165. doi: 10.3390/ijms21093165.
19. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev.* 2019;55:100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
20. Cao B, Rosenblatt JD, Brietzke E, Park C, Lee Y, Musial N et al. Comparative efficacy and acceptability of antidiabetic agents for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2467–71. doi: 10.1111/dom.13373.

21. Hui EK, Mukadam N, Kohl G, Livingston G. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2025;104(3):627–48. doi: 10.1177/13872877251319054.
22. Willmann C, Brockmann K, Wagner R, Kullmann S, Preissl H, Schnauder G et al. Insulin sensitivity predicts cognitive decline in individuals with prediabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(2):e001741. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001741.
23. Pugazhenth S, Qin L, Bouchard R. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition in diabetic rats leads to activation of the transcription factor CREB in  $\beta$ -cells. *Eur J Pharmacol.* 2015;755:42–49. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.02.024.
24. Hao FL, Han XF, Wang XL, Zhao ZR, Guo AH, Lu XJ, Zhao XF. The neurovascular protective effect of alogliptin in murine MCAO model and brain endothelial cells. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:181–87. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.064.
25. Ahmed F, Sufian Ahmad S, Mumtaz Alam M, Shaqiquzzaman M, Kalam Najmi A, Ahmed Khan M. Mechanistic insights toward progress in alogliptin beyond glycemic control: Translational perspective. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2025;14(14):1–14. doi: 10.1186/s43088-025-00601-5.
26. Cohen A, Levine SZ, Vainstein G, Beerli MS, Weinstein G. New-generation antidiabetic medications and dementia risk in older adults with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(8):100199. doi: 10.1016/j.tpad.2025.100199.
27. Kim JY, Ku YS, Kim HJ, Trinh NT, Kim W, Jeong B et al. Oral diabetes medication and risk of dementia in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:116–23. doi: 10.1016/j.diabres.2019.07.004.
28. Li Z, Lin C, Cai X, Lv F, Yang W, Ji L. Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):272. doi: 10.1186/s13195-024-01645-y.
29. Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: Systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2012;29(1):14–25. doi: 10.1007/s12325-011-0088-z.
30. Eliasson B, Moller-Goede D, Eeg-Olofsson K, Wilson C, Cederholm J, Fleck P et al. Lowering of postprandial lipids in individuals with type 2 diabetes treated with alogliptin and/or pioglitazone: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Diabetologia.* 2012;55(4):915–25. doi: 10.1007/s00125-011-2447-3.
31. Chow J, Lim W, Li L, Yu Q, Zhong Y, Wang Z et al. Evaluation and comparison of efficacy and safety of mitochondrial modulator (Imeglimin) and DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A Bayesian network meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2025. doi: 10.1007/s40618-025-02655-9.
32. Mita T, Katakami N, Yoshii H, Onuma T, Kaneto H, Osonoi T et al.; Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A) Trial. Alogliptin, a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). *Diabetes Care.* 2016;39(1):139–48. doi: 10.2337/dc15-0781.
33. Lv Q, Yang Y, Lv Y, Wu Q, Hou X, Li L et al. Long-term effects of different hypoglycemic drugs on carotid intima-media thickness progression: A systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1403606. doi: 10.3389/fendo.2024.1403606.
34. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Валева Ф.В. Сердечно-сосудистые исходы на фоне терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в зависимости от функции почек и комбинации с метформином: систематический обзор. *Фарматека.* 2022;29(11–12):66–75. doi: 10.18565/pharmateca.2022.11-12.66-75.
35. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, О.Ю. Сухаревой. 12-й выпуск. М. 2025.
36. Tabesh M, Sacre JW, Mehta K, Chen L, Sajjadi SF, Magliano DJ, Shaw JE. Associations of glycaemia-related risk factors with dementia and cognitive decline in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2025;42(10):e12633. doi: 10.1111/dme.70123.
37. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: A 2-year study. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1239–46. doi: 10.1111/dom.12377.
38. Wang B, Sun Y, Sang Y, Liu X, Liang J. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: A system review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e12633. doi: 10.1097/MD.00000000000012633.
39. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Sautter WJ, Kohn CG, Doleh Y et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125879. doi: 10.1371/journal.pone.0125879.
40. Abdul-Ghani M, Puckett C, Adams J, Khattab A, Baskoy G, Cersosimo E et al. Durability of triple combination therapy versus stepwise addition therapy in patients with new-onset T2DM: 3-Year follow-up of EDICT. *Diabetes Care.* 2021;44(2):433–39. doi: 10.2337/dc20-0978.
41. Шестакова М.В., Харахулах М.И., Белоліпецкий Я.А. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации алоглиптина и пиоглитазона в реальной клинической практике: результаты исследования PROsperity. *Сахарный диабет.* 2025;28(2):198–209. doi: 10.14341/DM13238.
42. Реестр ОХЛП и ЛВ ЕАЭС. ОХЛП алоглиптин + пиоглитазон. ЛП-№(000188)-(РГ-РУ) от 12.07.2024. Доступ: [https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC) (дата обращения – 23.11.2025).
43. Betteridge DJ, DeFronzo RA, Chilton RJ. PROactive: Time for a critical appraisal. *Eur Heart J.* 2008;29(8):969–83. doi: 10.1093/eurheartj/ehn114.
44. Vademecum. Перечень ЖНВЛП пополнен 18 наименованиями. Январь, 2025. Доступ: <https://vademecum.ru/news/2025/01/20/perechen-zhnlvp-popolnilya-18-naimеноvaniyami/> (дата обращения – 23.11.2025).

**Конфликт интересов.** Статья опубликована при поддержке компании АО «Нижфарм». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании АО «Нижфарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

\***Демидова Татьяна Юльевна** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Белоліпецкий Ярослав Александрович** – старший медицинский советник АО «Нижфарм». ORCID: 0000-0002-4211-0246; eLibrary SPIN: 9184-3895; e-mail: [yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru](mailto:yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru); [cibion88@gmail.com](mailto:cibion88@gmail.com)

\*Автор, ответственный за переписку: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Рукопись получена** 13.09.2025. **Рецензия получена** 20.11.2025. **Принята к публикации** 23.11.2025.

**Conflict of interests.** Publication of this article has been supported by Nizhpharm JSC. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of JSC Nizhpharm. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

\***Tatiana Yu. Demidova** – D. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Yaroslav A. Belolipetskiy** – Senior Medical Advisor, Nizhpharm JSC, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0002-4211-0246; eLibrary SPIN: 9184-3895; e-mail: [yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru](mailto:yaroslav.belolipetskiy@nizhpharm.ru); [cibion88@gmail.com](mailto:cibion88@gmail.com)

\*Corresponding author: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com)

**Received:** 13.09.2025. **Revision Received:** 20.11.2025. **Accepted:** 23.11.2025.