

РОЛЬ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР



© А.Н. Ишмуратова¹, М.А. Абрамов², К.О. Кузнецов^{1*}, М.В. Иванюта³, З.Ф. Шакирова¹, А.И. Китапова¹, М.Д. Усмонов¹, Л.М. Черноусова⁴, Л.И. Валеева¹, А.Ю. Кузнецова¹, А.С. Баисламов¹, А.Р. Шайхетдинова¹, А.А. Миргалиев¹, С.Т. Орозбердиев¹, К.И. Якупова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Тульский государственный университет, Тула, Россия

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁴Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Недавние исследования показывают, что болезнь Альцгеймера (БА) имеет множество общих связей с состояниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью, включая нейровоспаление, нарушение сигнализации инсулина, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и метаболический синдром. Авторами был произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar с использованием ключевых слов "amyloid beta", "Alzheimer type-3-diabetes", "intranasal insulin", "metformin", "type 2 diabetes mellitus", "incretins" и "PPARγ agonists". Систематический поиск литературы проводился среди исследований, опубликованных в период с 2005 по 2022 г. Авторами были использованы следующие критерии включения: 1) терапия БА и/или сахарного диабета 2 типа, если ожидаемый результат касался риска снижения когнитивных функций или развития деменции; 2) возраст участников исследования >50 лет; 3) тип исследований, включенных в настоящий обзор, представлял собой рандомизированные клинические испытания, популяционные обсервационные исследования или исследования типа «случай-контроль», проспективные когортные исследования, а также обзоры и метаанализы; 4) включенные статьи были написаны на английском языке. В последние годы наблюдается значительный интерес к выявлению механизмов действия противодиабетических препаратов и их потенциальному применению при БА. Исследования на людях с участием пациентов с легкими когнитивными нарушениями и БА показали, что введение некоторых противодиабетических препаратов, таких как интраназальный инсулин, метформин, инкретины и тиазолидиндионы, может улучшить когнитивные функции и память. Целью настоящего исследования является оценка эффективности противодиабетических препаратов при терапии БА. По результатам исследования метформин, интраназальный инсулин, тиазолидиндионы и инкретины показали положительный эффект как на людях, так и в животных моделях. Последние исследования показывают, что тиазолидиндионы могут активировать пути в головном мозге, которые регулируются инсулиноподобным фактором роста типа 1; однако росиглитазон может представлять значительный риск развития побочных эффектов. Результаты клинических исследований по применению метформина при БА ограничены и противоречивы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; болезнь Альцгеймера; противодиабетические препараты; метформин; инкретины; тиазолидиндионы; инсулин.

THE ROLE OF ANTIDIABETIC DRUGS IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: SYSTEMATIC REVIEW

© Aliya N. Ishmuratova¹, Mikhail A. Abramov², Kirill O. Kuznetsov^{1*}, Maria V. Ivanyuta³, Zilara F. Shakirova¹, Albina I. Kitapova¹, Mirzosaid D. Usmonov¹, Liliya M. Chernousova⁴, Lyaisan I. Valeeva¹, Anastasiya Yu. Kuznetsova¹, Aitugan S. Baislamov¹, Aigul R. Shaihetdinova¹, Aidar A. Mirgaliev¹, Sultan T. Orozberdiev¹, Kamila I. Yakupova¹

¹Bashkir state medical university, Ufa, Russia

²Tula state university, Tula, Russia

³N.I. Pirogov National research medical university, Moscow, Russia

⁴Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

Recent studies show that Alzheimer's disease (AD) has many common links with conditions associated with insulin resistance, including neuroinflammation, impaired insulin signaling, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and metabolic syndrome. The authors conducted an electronic search for publications in the PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases using the keywords "amyloid beta", "Alzheimer type-3-diabetes", "intranasal insulin", "metformin", "type 2 diabetes mellitus", "incretins" and "PPARγ agonists". A systematic literature search was conducted among studies published between 2005 and 2022. The authors used the following inclusion criteria: 1) Subjects who received therapy for AD and/or DM2, if the expected result concerned the risk of cognitive decline or the development of dementia; 2) The age of the study participants is > 50 years; 3) The type of studies included in this review were randomized clinical trials, population-based observational studies or case-control studies, prospective cohort studies, as well as reviews and meta-analyses; 4) The included articles



were written in English. In recent years, there has been considerable interest in identifying the mechanisms of action of antidiabetic drugs and their potential use in AD. Human studies involving patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease have shown that the administration of certain antidiabetic drugs, such as intranasal insulin, metformin, incretins and thiazolidinediones, can improve cognitive function and memory. The purpose of this study is to evaluate the effectiveness of antidiabetic drugs in the treatment of AD. According to the results of the study, metformin, intranasal insulin, thiazolidinediones and incretins showed a positive effect both in humans and in animal models. Recent studies show that thiazolidinediones can activate pathways in the brain that are regulated by IGF-1; however, rosiglitazone may pose a significant risk of side effects. The results of clinical studies on the use of metformin in AD are limited and contradictory.

KEYWORDS: *diabetes mellitus; Alzheimer's disease; antidiabetic drugs; metformin; incretins; thiazolidinediones; insulin.*

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — хроническое нейродегенеративное заболевание, которое является наиболее распространенной причиной развития деменции у пожилых людей [1]. На сегодняшний день в мире деменцией страдают около 47 млн человек, а к 2025 г. прогнозируется увеличение их числа до 131 млн [2]. Самым значимым генетическим фактором риска развития БА является наличие полиморфного аллеля АР0Е4, а основным морфологическим проявлением заболевания — отложение β-амилоида. По оценкам, 25% населения являются носителями АР0Е4 [3].

Сахарный диабет (СД) — одно из наиболее распространенных хронических метаболических заболеваний, характеризующееся множественными осложнениями и повышенным риском преждевременной смерти. По состоянию на 2019 г. в мире насчитывается более 463 млн больных СД, а наиболее распространенным является сахарный диабет 2 типа (СД2) [4].

СД2 также имеет корреляцию с повышенным риском развития деменции [5], в частности БА, на 45–90% [6]. Исследование, проведенное в Роттердаме одним из первых, показало повышенный риск развития деменции, ассоциированный с СД2 [7]. Кроме того, было показано, что пациенты с СД2 имеют более высокий риск легкого когнитивного расстройства (ЛКР) [8]. Инсулинорезистентность и гипергликемия как проявления СД2 оказывают пагубное влияние на когнитивные способности, поскольку инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) выполняют важную функцию в обеспечении когнитивных способностей [9].

Недавние исследования показывают, что БА имеет множество общих связей с состояниями, ассоциированными с инсулинорезистентностью, включая нейровоспаление, нарушение сигнализации инсулина, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и метаболический синдром [10]. Таким образом, БА можно считать метаболическим заболеванием, вызванным резистентностью к инсулину и ИФР в головном мозге, именно поэтому был предложен термин СД3 типа (СД3) [11]. СД3 — это, по сути, неспособность клеток головного мозга реагировать на инсулин, что приводит к нарушению синаптической функции, метаболизма и иммунного ответа. Взаимосвязь между сигнализацией инсулина и БА или когнитивными нарушениями также может быть доказана результатами исследований, отражающих улучшение когнитивных функций у пациентов с БА на фоне терапии противодиабетическими препаратами, такими как интраназальный инсулин, метформин, тиазолидиндионы и инкретины.

Основываясь на исследованиях, которые поддерживают концепцию о том, что БА является метаболическим заболеванием головного мозга [12], и на нарастающих данных общности патогенеза БА и СД2, возникает повышенный интерес к изучению возможности применения противодиабетических препаратов, одобренных для терапии СД2, для лечения БА.

Многочисленные клинические исследования оценивали степень влияния противодиабетических препаратов на патологические проявления БА [13–15], в то время как исследования на животных показали их положительные эффекты при патологии тау-белка [16] и β-амилоида [17], нейрогенезе [18], оксидативном стрессе [19], нейровоспалении [20], а также они способны улучшать синаптические и когнитивные функции [21]. Целью настоящего исследования является оценка эффективности противодиабетических препаратов при терапии БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был произведен электронный поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE и Google Scholar с использованием ключевых слов “amyloid beta”, “Alzheimer type-3-diabetes”, “intranasal insulin”, “metformin”, “type 2 diabetes mellitus”, “incretins” и “PPARγ agonists”. Систематический поиск литературы проводился среди исследований, опубликованных в период с 2005 по 2022 г.

Авторами были использованы следующие критерии включения: 1) терапия БА и/или СД2, если ожидаемый результат касался риска снижения когнитивных функций или развития деменции; 2) возраст участников исследования >50 лет; 3) тип исследований, включенных в настоящий обзор, представлял собой рандомизированные клинические испытания, популяционные наблюдательные исследования или исследования типа «случай-контроль», проспективные когортные исследования, а также обзоры и метаанализы; 4) включенные статьи были написаны на английском языке.

Включенные и исключенные исследования были структурированы в соответствии с предпочтительными элементами отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [22]. Всего было выявлено 1644 исследования (Google Scholar — 1162; PubMed — 482). 1387 было исключено при оценке названия и/или резюме (674 — исследование других аспектов патологии; 286 — отсутствовала терапия БА или ЛКР; 42 — нет упоминаний СД2; 77 — нет упоминаний БА; 8 — статьи не на английском языке; 2 — главы книг; 298 — исследования имели низкое методологическое качество).

164 исследования были исключены после их прочтения (21 — популяция не соответствует критериям включения; 2 — копии; 47 — исследование выходило за рамки наших интересов; 19 — минимальное упоминание СД2; 11 — минимальное упоминание БА; 64 — диагноз БА был не подтвержден (МКБ-10, DSM IV)). В конечном итоге было проанализировано 93 исследования (1 — мета-анализ; 27 — обзоры; 65 — исследовательские работы). В настоящем обзоре обсуждаются результаты наиболее важных из них.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики включенных исследований представлены в таблице 1.

Интраназальный инсулин

Инсулин выполняет множество важных функций в головном мозге, связанных с регулированием потребления пищи, массой тела, пищевыми привычками, а также с энергетическим гомеостазом [37].

Таблица 1. Противодиабетические препараты для лечения БА у людей

Исследование	Проводимая терапия	Исследуемая популяция	Результаты
M.A. Reger [14]	Интраназальный инсулин	ЛКР	Улучшение памяти и когнитивных функций
M. Rosenbloom и соавт. [15]	Интраназальный инсулин	БА	Улучшение когнитивных функций у пациентов с отсутствием аллеля APOE4
S. Craft и соавт. [23]	Интраназальный инсулин	БА	Улучшение когнитивных и функциональных способностей
A. Claxton и соавт. [13]	Интраназальный инсулин	БА и ЛКР	Улучшение когнитивной, вербальной и аудиовизуальной памяти
T.P. Ng и соавт. [24]	Метформин	СД2	Снижение риска когнитивных нарушений
C.C. Hsu и соавт. [25]	Метформин	СД2	Снижение риска развития деменции на 24%
A.M. Koenig и соавт. [26]	Метформин	ЛКР	Положительное влияние на исполнительные функции, а также некоторые улучшения памяти и внимания
J.A. Luchsinger и соавт. [27]	Метформин	ЛКР	Значительное улучшение вербальной памяти
E.M. Moore и соавт. [28]	Метформин	БА	Повышенный риск когнитивных нарушений
P. Imfeld и соавт. [29]	Метформин	СД2	Повышенный риск когнитивных нарушений
M. Gejl и соавт. [30]	Лираглутид	БА	Умеренные нейропротективные эффекты, проявляющиеся в улучшении метаболизма глюкозы в головном мозге
M. Gold и соавт. [31]	Росиглитазон	БА	Отсутствие положительного эффекта
G.S. Watson и соавт. [32]	Росиглитазон	БА и ЛКР	Улучшение внимания и замедление запоминания
M.E. Risner и соавт. [33]	Росиглитазон	Пациенты, страдающие БА, не являющиеся носителями аллеля APOE4	Улучшение по шкале оценки БА ADAS-Cog
A.M. Abbatecola и соавт. [34]	Росиглитазон	СД2	Протективное действие в отношении когнитивных нарушений
H. Nanyu и соавт. [35]	Пиоглитазон	БА и СД2	Улучшение когнитивных и метаболических функций
T. Sato и соавт. [36]	Пиоглитазон	БА и СД2	Улучшение когнитивных способностей и мозгового кровотока в теменной доле

Было высказано предположение, что БА может являться метаболическим заболеванием мозга, обусловленным резистентностью к инсулину и ИФР [12].

Некоторые исследования показали, что введение инсулина пациентам с БА снижает действие киназ, которые способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, а также повышают β -амилоидный клиренс и синаптическую пластичность [38]. На самом деле более ранние исследования S. Craft и соавт. показали значительное улучшение памяти у пациентов с БА при гиперинсулинемии, что подтверждает важную роль инсулина в ее регулировании [39]. Следовательно, можно предположить, что увеличение концентрации инсулина в головном мозге может способствовать регрессу некоторых симптомов БА. Однако периферическое введение инсулина несет в себе значительный риск развития гипогликемических состояний, а также возможны трудности при прохождении гематоэнцефалического барьера. Использование интраназального инсулина позволяет избежать развития гипогликемии, а также обойти гематоэнцефалический барьер, поскольку через носовые ходы он достигает коры и гиппокампа в течение 15–30 минут [40].

В небольшом исследовании ($n=24$) оценивалась эффективность недельного введения интраназального инсулина по сравнению с плацебо у пациентов с ЛКР или ранней БА [14]. Авторы отметили улучшение памяти и когнитивных способностей у пациентов, получающих терапию интраназальным инсулином. Кроме того, в исследовании S. Craft и соавт. систематическое введение интраназального инсулина в течение 4 мес у 104 пациентов с ЛКР улучшило когнитивные и функциональные способности, при этом изменения были выражены как в концентрации β -амилоида, так и в соотношении β -амилоида/тау-протеин [23]. Было показано, что инсулин улучшает скорость метаболизма глюкозы в головном мозге [23]. Необходимо отметить, что в этом исследовании интраназальный инсулин оказался эффективным терапевтическим методом для пациентов с БА, без побочных эффектов при длительном применении.

В некоторых клинических исследованиях оценивали инсулин короткого действия, в то время как в других тестировались аналоги инсулина длительного действия. В недавнем исследовании, в котором авторы проводили сравнение эффективности НПХ-инсулина (нейтральный протамин Хагедорна) с инсулином детемир и плацебо у взрослых пациентов с ЛКР или БА, было выявлено, что НПХ-инсулин улучшал память через 2 и 4 мес по сравнению с плацебо, в то время как инсулин детемир не показал никаких существенных эффектов [41]. Кроме того, введение НПХ-инсулина было связано со снижением соотношения тау-P181/ β -амилоид; однако различные генетические факторы, такие как наличие АРОЕ4, оказывали влияние на уровень инсулина и резистентность к нему [41].

АРОЕ4 является самым сильным генетическим фактором риска развития БА, около 25% населения являются носителями по крайней мере одного аллеля $\epsilon 4$ [3]. На фоне терапии инсулином происходило улучшение когнитивных функций у пациентов с БА, которые не являлись носителями АРОЕ4, в то время как у носителей АРОЕ4 не было обнаружено никаких улучшений; в некоторых случаях симптомы заболевания ухудшались [14, 42]. A. Claxton и соавт. изучали эффекты интраназального

введения инсулина детемир пациентам с ЛКР и БА, по результатам исследования было выявлено улучшение когнитивной, вербальной и аудиовизуальной памяти [13]. Значительное улучшение вербальной памяти и инсулинорезистентности у носителей АРОЕ4 наблюдалось после 3 нед терапии, в то время как никаких улучшений у людей без АРОЕ4 не наблюдалось.

В клиническом исследовании II/III фазы, посвященном оценке эффективности интраназального инсулина для улучшения памяти [43], использовались два различных устройства для доставки 20 МЕ инсулина (или плацебо) после завтрака и ужина 240 пациентам с ЛКР или ранней БА. После 1 года терапии не было обнаружено статистически значимого влияния интраназального инсулина на когнитивные способности в основной когорте из 240 пациентов, которые использовали одно из двух устройств. Тем не менее 49 пациентов, использующих другое устройство, продемонстрировали замедление ухудшения состояния по шкале ADAS-COG-12 в течение одного года [43]. Следует отметить, что в этом исследовании изменение устройства доставки инсулина в середине эксперимента, возможно, сыграло важную роль и оказало влияние на результаты.

Метформин

Метформин — это бигуанид, который увеличивает поглощение глюкозы, подавляет глюконеогенез в печени и повышает чувствительность к инсулину в тканях (рис. 1). Метформин является препаратом выбора для пациентов с СД2, в основном за счет положительного влияния на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массу тела, сердечно-сосудистые заболевания, а также безопасности его использования [44]. На сегодняшний день данные клинических исследований по использованию метформина при БА ограничены, а результаты небедительны.

Было показано, что метформин может значительно улучшать когнитивные функции у пациентов с СД2 [45]. E.M. Моог и соавт. наблюдали повышенный риск развития когнитивных нарушений у пациентов с СД2 на фоне длительной терапии метформинном [28]. Напротив, T.P. Ng и соавт. сообщили, что метформин снижает риск когнитивных нарушений у пациентов с СД2 в возрасте 55 лет и старше, которые наблюдались более 4 лет [24]. В первом исследовании [28], возможно, отрицательные результаты были обусловлены дефицитом витамина B_{12} . Авторы исследования заявляют, что добавки витамина B_{12} и кальция смягчили вышеупомянутый дефицит и оказали благотворное влияние на когнитивные функции. В исследовании, проведенном системой национального медицинского страхования Тайваня, анализировалась крупная структурированная база данных людей в возрасте 50 лет и старше, у 25 393 был установлен диагноз СД2, а у 101 816 диагноз СД2 отсутствовал [25]. Исследователи установили, что распространенность деменции была выше в 2,6 раза у пациентов с СД2 [25]. В частности, было установлено, что метформин снижает риск развития деменции на 24% по сравнению с пациентами, которые не использовали противодиабетические препараты. В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании было обнаружено значимое положительное влияние метформина на исполнительные функции,

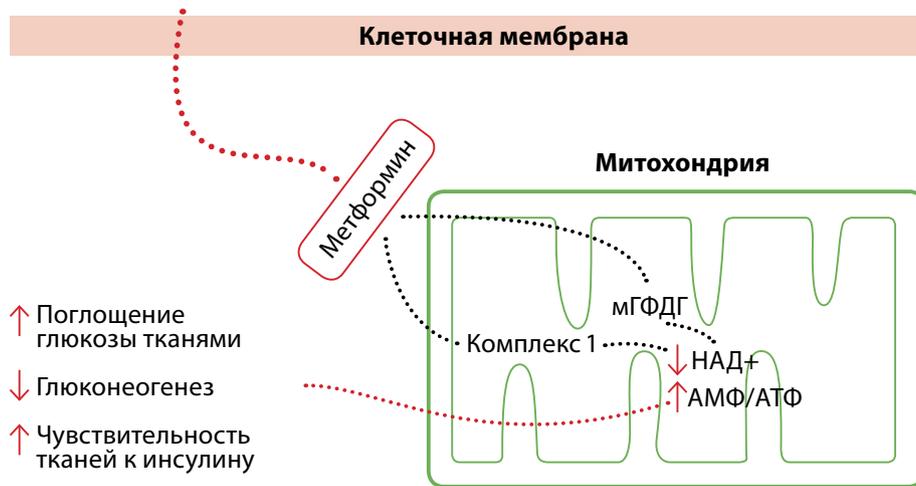


Рисунок 1. Механизм действия метформина.

Примечание. Метформин действует в печени, снижая выработку глюкозы в печени, ингибируя глюконеогенез и гликогенолиз. Метформин также действует в мышцах, повышая чувствительность к инсулину, улучшая поглощение периферической глюкозы и замедляя поглощение глюкозы из кишечника. Метформин ингибирует комплекс дыхательной цепи митохондрияла 1 и митохондриальную глицеринфосфатдегидрогеназу (мГФДГ), что приводит к снижению уровней НАД+ и АТФ и к вышеуказанным результатам.

а также на память и внимание, в то время как уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (биомаркер БА) не изменялся [26]. В отличие от приведенных выше исследований, в исследовании типа случай-контроль оценивался риск развития БА на фоне применения различных противодиабетических препаратов в популяции пациентов с СД (n=7086) [29]. Авторы установили, что долгосрочное использование метформина вызывало небольшое увеличение риска развития БА, однако такой эффект отсутствовал при использовании препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, а также инсулина [29]. Возможным объяснением повышенного риска БА и когнитивных нарушений может быть дефицит витамина B₁₂, который часто наблюдается на фоне терапии метформином.

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость в дальнейшем изучении роли дефицита витамина B₁₂. Другим важным вопросом является путь введе-

ния, поскольку метформин вводится перорально, его действие зависит от способности проходить через гематоэнцефалический барьер, а также от уровня инсулина. Учитывая широкое использование метформина и его влияние на когнитивные функции, необходимы дополнительные исследования, в частности долгосрочное исследование с адекватной выборкой или метаанализ небольших исследований для дальнейшего выяснения механизма его действия.

Инкретины

Инкретины, включая глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулилотропный полипептид (ГИП), являются важными метаболическими пептидами, ответственными за экспрессию гена инсулина, пролиферацию β-клеток и снижение уровня глюкозы путем стимулирования механизмов секреции инсулина (рис. 2) [46].

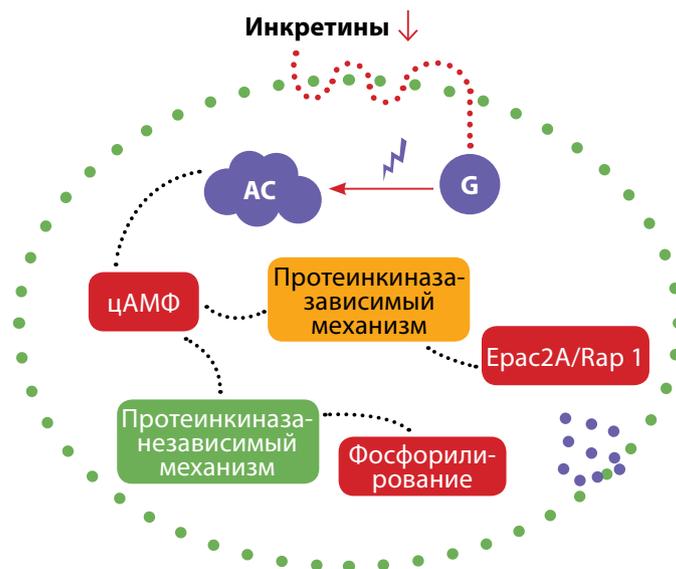


Рисунок 2. Механизм действия инкретинов в β-клетках поджелудочной железы.

Примечание. Инкретины индуцируют сигнальный путь циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) через рецепторы, связанные с G-белком. Сигнализация цАМФ делится на два разных пути протеинкиназы А: зависимый механизм активирует экзоцитоз инсулина, в то время как независимый регулирует количество гранул инсулина, подготовленных к экзоцитозу.

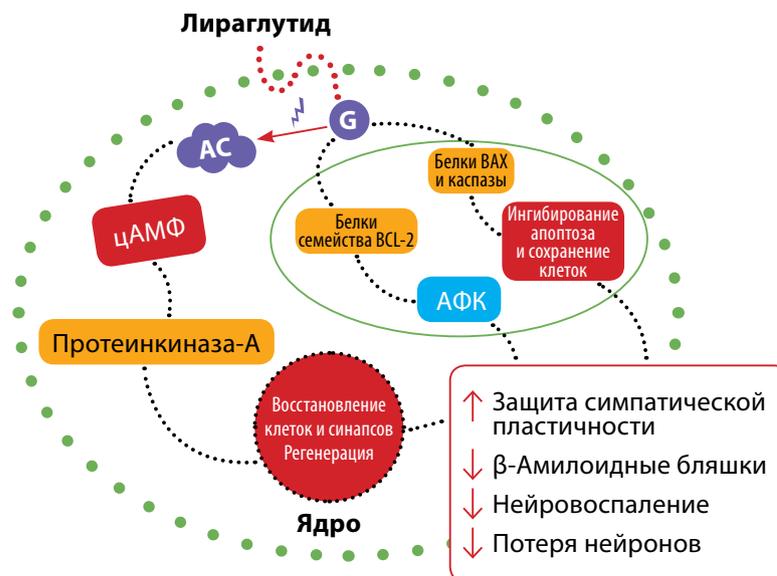


Рисунок 3. Терапевтические свойства лираглутида при БА.

ГПП-1 выделяется кишечником в ответ на поступление пищи, а его рецепторы (ГПП-1R), экспрессированные в β -клетках поджелудочной железы, усиливают высвобождение инсулина в ответ на высокий уровень глюкозы. После секреции ГПП-1 фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) разрушает его в течение нескольких минут. Таким образом, аналоги ГПП-1, устойчивые к ДПП-4, были разработаны для клинического применения, а агонисты ГПП-1R (лираглутид, эксенатид) были одобрены для использования у пациентов с СД [47]. ГПП-1 и его рецепторы встречаются не только в поджелудочной железе и сосудистом эндотелии, но также экспрессируются в головном мозге, в частности в гиппокампе, гипоталамусе, коре головного мозга и в обонятельных луковицах [48]. Инкретины и их аналоги выполняют нейропротекторную функцию [49], поскольку они усиливают пролиферацию клеток, улучшают память и синаптическую пластичность, одновременно уменьшая окислительный стресс, воспаление и β -амилоидные бляшки [50].

Было показано, что лираглутид нормализует распределение рецепторов инсулина в клеточной мембране в модели крыс с БА, тем самым улучшая сигнализацию инсулина [51]. Кроме того, систематическое введение лираглутида трансгенным мышам с БА в течение 8 нед предотвратило основные нейродегенеративные эффекты, наблюдаемые при БА, включая гибель нейронов, нарушение памяти, а также снижение синаптической пластичности в области гиппокампа [52]. В частности, лираглутид снижал осаждение β -амилоидных бляшек на 40–50%, также наблюдалось снижение воспалительного ответа активированных глиальных клеток [52]. У мышей, получавших внутригиппокампальные инъекции β -амилоида, было отмечено, что предварительное введение лираглутида явилось протективным фактором в отношении развития нарушений пространственной памяти и долговременной потенциации, вызванных β -амилоидом [53]. Дополнительные эксперименты, проведенные на трансгенных мышах, показали, что лираглутид способствует нейрогенезу, положительно влияет на микрососудистую систему головного мозга, а также снижает гиперфосфорилирование тау-протеина при

БА [54]. Также лираглутид не только обладает профилактическими свойствами, но и может способствовать обратному развитию ключевых патологических проявлений, которые появляются в заключительной фазе БА в модели мышей [55]. На рисунке 3 представлены терапевтические свойства лираглутида при БА.

Ингибиторы ДПП-4 также используются в качестве альтернативного метода терапии. Они способны продлить время действия ГПП-1 и ГИП, тем самым контролируя уровень глюкозы при СД2 [56]. E. Kornelius и соавт. обнаружили, что лираглутид (ингибитор ДПП-4) может восстановить нарушение сигнализации инсулина, индуцированное β -амилоидом в нейронах, что указывает на важную терапевтическую роль, которую ингибиторы ДПП-4 могут играть в нейротоксичности БА [57]. Два других ингибитора ДПП-4, саксаглиптин и вилдаглиптин, показали аналогичную эффективность при пероральном введении трансгенным мышам с БА, что привело к снижению отложения β -амилоида, улучшению памяти и повышению уровня ГПП-1 в гиппокампе, а также к снижению фосфорилирования тау-протеина и маркеров воспаления [58]. Альтернативным веществом является эксенатид, агонист рецепторов ГПП-1 длительного действия, оказывающий нейропротекторное действие при нейродегенеративных заболеваниях, включая БА и болезнь Паркинсона, а также полностью одобрен для использования у пациентов с СД2 [19, 50]. Исследование T.R. Vomfим и соавт. показало, что введение эксенатида ингибировало способность β -амилоидных олигомеров ослаблять осевой транспорт [59]. Кроме того, эксенатид улучшает когнитивные функции за счет снижения фосфорилирования серина (субстрат инсулиновых рецепторов в гиппокампе) [53]. Единственное исследование лираглутида, проведенное на пациентах с БА, показало, что 6-месячная терапия привела к развитию умеренного нейропротективного эффекта, что выражалось в улучшении метаболизма глюкозы в головном мозге [29]. В том же исследовании введение лираглутида не повлияло на отложение β -амилоида у пациентов с БА по сравнению с плацебо.

Необходимо проведение дополнительных исследований для уточнения роли инкретинов в терапии БА у людей. Несмотря на многообещающие результаты экспериментов, проведенных на животных, на сегодняшний день отсутствуют данные о возможности регресса БА у людей.

Тиазолидиндионы (агонисты PPAR γ -рецепторов)

У пациентов с СД2 агонисты PPAR γ -рецепторов снижают гипергликемию и инсулинорезистентность, а также стабилизируют уровень холестерина (рис. 4).

Наиболее известными агонистами PPAR γ являются пиоглитазон и росиглитазон. Возможность их применения у пациентов с БА основана на повышенной экспрессии PPAR γ в коре височной доли по сравнению со здоровыми пациентами [60]. PPAR обладают способностью регулировать белковый, углеводный и липидный метаболизм, а также воспалительные реакции, что позволяет использовать их агонисты в качестве терапевтического агента при СД2 и резистентности к инсулину в головном мозге, в то время как последние исследования показывают, что агонисты PPAR γ имеют потенциал для активации путей, регулируемых ИФР [61].

Небольшое пилотное исследование, посвященное изучению применения росиглитазона у пациентов с ЛКР и БА, показало, что терапия росиглитазоном в течение 6 мес привела к улучшению внимания и памяти по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [32]. В более крупном исследовании, проведенном вскоре после предыдущего, различные дозы росиглитазона (2,4 или 8 мг) вводились пациентам с легкой и умеренной БА, значительное улучшение по шкале ADAS-Cog наблюдалось после введения 8 мг росиглитазона только у пациентов с отсутствием аллеля APOE4 [33]. APOE4-положительные пациенты не только не показали улучшения, но и, что интересно, продемонстрировали снижение когнитивных функций. Точный механизм, посредством которого APOE4 опосредует действие агонистов PPAR γ , на сегодняшний день неизвестен. В другом исследовании оценивался ответ на терапию метформином, росиглитазоном или их комбинацией с целью определения связи между уменьшением резистентности к инсулину и изменением

когнитивных функций в течение 36 нед у пациентов с ЛКР и СД2 [34]. Результаты показали, что росиглитазон был более эффективен в отношении нейропротекции у больных СД, чем метформин. Кроме того, Т. Sato и соавт., исследуя пиоглитазон у пациентов с БА и СД2, установили, что введение 15–30 мг пиоглитазона в течение 6 мес улучшало когнитивные способности и мозговой кровоток в теменной доле по сравнению с контрольной группой [36]. В том же исследовании было показано, что введение пиоглитазона снижает уровень инсулина в плазме натощак, что указывает на повышенную чувствительность к инсулину [36]. Н. Nануи и соавт. обнаружили, несмотря на небольшой размер выборки, что пиоглитазон приводил к улучшению по шкале ADAS-Cog, а также метаболической функции у пациентов с БА и СД2 [35]. В другом исследовании того же года оценивалась безопасность пиоглитазона в течение 18-месячного периода у пациентов с БА, но без СД2. Несмотря на хорошую переносимость терапии, результаты исследования не показали эффективности у данной группы пациентов [61].

Что касается клинических исследований, недавний метаанализ, посвященный изучению агонистов PPAR γ при БА, включал в общей сложности девять исследований и показал, что только пиоглитазон может обеспечить клиническое улучшение на ранних стадиях БА [62]. В животных моделях агонисты PPAR γ снижали экспрессию β -амилоида и оказывали нейропротекторное действие, связанное с гомеостазом кальция в культивируемых нейронах гиппокампа [63].

Соответственно, пиоглитазон в животных моделях БА показал благотворное влияние. В частности, это проявлялось в уменьшении дисфункции мозжечка, сохранении синаптической передачи, улучшении долговременной памяти [64], восстановлении дендритной плотности и нейропластичности [65]. Были также исследования с отрицательными результатами, например М. Gold и соавт. не наблюдали никаких эффектов при использовании росиглитазона у пациентов с легкой и умеренной БА [31]. Кроме того, тиазолидиндионы модулируют сигнализацию Wnt, которая участвует в A β -индуцированной нейродегенерации у пациентов с БА [66].

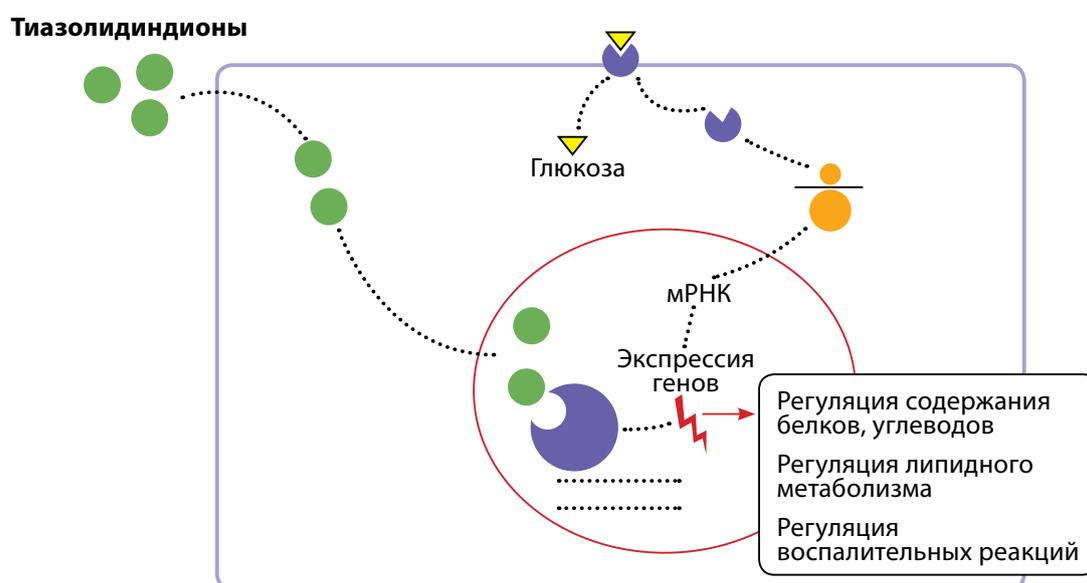


Рисунок 4. Механизм действия тиазолидиндионов.

Таблица 2. Возможные молекулярные механизмы противоальцгеймеровских эффектов препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета

Препарат	Молекулярный механизм
Инсулин	Снижение действия киназ, которые способствуют гиперфосфорилированию тау-протеина, а также повышают β -амилоидный клиренс и синаптическую пластичность
Линаглиптин	Восстановление нарушения сигнализации инсулина, индуцированное β -амилоидом в нейронах
Саксаглиптин и вилдаглиптин	Снижение отложения β -амилоида, повышение уровня ГПП-1 в гиппокампе, а также снижение фосфорилирования тау-протеина и маркеров воспаления
Эксенатид	Ингибирование способности β -амилоидных олигомеров ослаблять осевой транспорт
Лираглутид	Защита синаптической пластичности, снижение отложения β -амилоидных бляшек, снижение нейровоспаления и потери нейронов
Пиоглитазон/росиглитазон	Снижение экспрессии β -амилоида и нейропротекторное действие, связанное с гомеостазом кальция в культивируемых нейронах гиппокампа

Таким образом, несмотря на доказанные преимущества тиазолидиндионов в терапии БА, наблюдались значительные побочные эффекты, в основном связанные с росиглитазоном, которые проявлялись отеками, инфарктом миокарда и инсультом [66]. Вышеуказанные осложнения, а также отсутствие достаточного количества клинических исследований на сегодняшний день ограничивают их использование и создают необходимость в проведении дополнительных исследований.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании мы изучили возможность использования антидиабетических препаратов для профилактики и лечения БА. Такие препараты, как метформин, интраназальный инсулин, тиазолидиндионы и инкретины, показали положительный эффект как на людях, так и животных моделях. Последние исследования показывают, что тиазолидиндионы могут активировать пути в головном мозге, которые регулируются ИФР-1; однако росиглитазон может представлять значительный риск развития побочных эффектов. Результаты клинических исследований по применению метформина при БА ограничены и противоречивы, принимая во внимание возможность того, что дефицит витамина B_{12} , часто наблюдаемый при применении метформина, может увеличить когнитивные нарушения и риск развития БА. Метформин также следует рассматривать у отдельных пациентов с преддиабетом в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации. Что касается роли инкретинов и аналогов инкретинов в головном мозге, то можно с уверенностью предположить, что они во многом оказывают нейропротекторное действие. Хотя результаты экспериментов с инкретинами на животных были очень многообещающими, исследования на людях показали противоречивые результаты. Следовательно, роль инкретинов в лечении БА у людей требует дальнейшего изучения. Принимая во внимание, что системное введение инсулина связано с повышенным риском развития гипогликемических состояний, терапевтическое применение инсулина начали изучать как в клинических, так и в доклинических исследованиях. Учитывая его благоприятное воздействие и отсутствие серьезных

побочных эффектов, инсулин считается перспективным терапевтическим агентом для лечения БА.

Необходимо проведение дальнейших исследований, посвященных разработке методов лечения БА, в которых необходимо повышать качество отбора пациентов, проводить идентификацию более широкого спектра биомаркеров, которые соответствуют многофакторной природе БА, а также изучать генетические факторы для лучшего понимания взаимодействия генотипа и окружающей среды. АРОЕ4 является сильнейшим генетическим фактором риска БА и важным модулятором интраназального действия инсулина. Дальнейшее понимание жизненно важной роли, которую генотип АРОЕ4 играет в инсулинорезистентности и регуляции, в итоге приведет к разработке более индивидуализированных стратегий лечения пациентов с БА. Следует отметить, что гликемическая вариабельность и преддиабет могут также быть связаны с другими нейродегенеративными заболеваниями с невропатологическими проявлениями, сходными с БА, такими как прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальный синдром.

Возможные молекулярные механизмы противоальцгеймеровских эффектов препаратов, применяемых для лечения СД, представлены в таблице 2.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Это обзорное исследование имеет некоторые ограничения. Из-за неоднородности результатов представленных исследований трудно сделать однозначные выводы о роли противодиабетических препаратов в лечении БА. Дизайн, размер выборки и результаты варьировались между исследованиями. В некоторых исследованиях наблюдались небольшой размер выборки и короткая продолжительность лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА и СД2 — две наиболее глобальные эпидемии последних лет. Противодиабетические средства могут улучшать когнитивные функции, а также нивелировать морфологические проявления заболевания у пациентов с ЛКР и БА. Интраназальный инсулин демонстрирует большие перспективы для лечения БА, и его

благоприятная роль модулируется статусом генотипа АРОЕ. Несмотря на обнадеживающие результаты, пока нет достаточных доказательств в поддержку использования противодиабетических препаратов для лечения БА, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения их терапевтического потенциала.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Ишмуратова А.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, интерпретация результатов; Абрамов М.А. — разработка дизайна исследования, на-

писание статьи; Кузнецов К.О. — анализ данных, написание статьи; Иванюта М.В. — интерпретация результатов, написание статьи; Шакирова З.Ф. — получение и анализ данных, редактирование статьи; Китапова А.И. — интерпретация результатов, редактирование статьи; Усмонов М.Д. — анализ данных, редактирование статьи; Черноусова Л.М. — получение данных, редактирование статьи; Валева Л.И. — получение данных, редактирование статьи; Кузнецова А.Ю. — получение данных, редактирование статьи; Баисламов А.Е. — получение данных, редактирование статьи; Шайхетдинова А.Р. — получение данных, редактирование статьи; Миргалиев А.А. — получение данных, редактирование статьи; Орзобердиев С.Т. — получение данных, редактирование статьи; Якупова К.И. — получение данных.

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи, одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Болезнь Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2018. — Т. 118. — №1. — С. 77-81. [Kicherova OA, Reikher L.I. Alzheimer's disease. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii im SS Korsakova*. 2018;118(1):77. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181181177-81>
2. Евсегнеев Р.А. Болезнь Альцгеймера как общемедицинская и социальная проблема: достижения последнего десятилетия // *Медицинские новости*. — 2021. — Т. 320. — №5. — С. 37-40. [Evsegneevev RA. Alzheimer's disease as a general medical and social problem: achievements of the last decade. *Meditsinskie novosti*. 2021;320(5):37-40. (In Russ.)].
3. Ализаде М.Р., Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю., и др. Биомаркеры амилоидоза и нейродегенерации в диагностике идиопатической нормотензивной гидроцефалии и болезни Альцгеймера // *Известия Российской Военно-медицинской академии*. — 2019. — Т. 38. — №3. — С. 188. [Alizade MR, Lobzin VY, Emelin AY, et al. Biomarkery amiloidoza i neyrodegeneratsii v diagnostike idiopatcheskoy normotenzivnoy gidrotsefalii i bolezni al'tsgeymera. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2019;38(3):188. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/rmmar26181>
4. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157(1):107843. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
5. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(10):591-604. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0048-7>
6. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-666. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.661>
7. Ott A, Stolk RF, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1392-1397. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250050588>
8. Lu Y, Fülöp T, Gwee X, et al. Cardiometabolic and vascular disease factors and mild cognitive impairment and dementia. *Gerontology*. 2022;68(9):1061-1069. doi: <https://doi.org/10.1159/000521547>
9. Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signalling in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(4):225-239. doi: <https://doi.org/10.1038/nrn3209>
10. Michailidis M, Moraitou D, Tata DA, et al. Alzheimer's disease as type 3 diabetes: common pathophysiological mechanisms between Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2687. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23052687>
11. Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R. Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators. *Saudi J Biol Sci*. 2020;27(2):736-750. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.12.028>
12. Yang JJ. Brain insulin resistance and the therapeutic value of insulin and insulin-sensitizing drugs in Alzheimer's disease neuropathology. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(5):1135-1142. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01907-2>
13. Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(3):897-906. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-141791>
14. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis*. 2008;13(3):323-331. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2008-13309>
15. Rosenbloom M, Barclay TR, Kashyap B, et al. A phase ii, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and therapeutic efficacy of intranasal glulisine in amnesic mild cognitive impairment and probable mild Alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2021;38(5):407-415. doi: <https://doi.org/10.1007/s40266-021-00845-7>
16. Zhang Y, Fan X, Su Z, et al. Pretreatment with metformin prevents microcystin-LR-induced tau hyperphosphorylation via mTOR-dependent PP2A and GSK-3β activation. *Environ Toxicol*. 2021;36(12):2414-2425. doi: <https://doi.org/10.1002/tox.23354>
17. Infante-García C, Ramos-Rodríguez JJ, Hierro-Bujalance C, et al. Antidiabetic polypill improves central pathology and cognitive impairment in a mixed model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Mol Neurobiol*. 2018;55(7):6130-6144. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0825-7>
18. Syal C, Kosaraju J, Hamilton L, et al. Dysregulated expression of monoacylglycerol lipase is a marker for anti-diabetic drug metformin-targeted therapy to correct impaired neurogenesis and spatial memory in Alzheimer's disease. *Theranostics*. 2020;10(14):6337-6360. doi: <https://doi.org/10.7150/thno.44962>
19. Hölscher C. The incretin hormones glucagonlike peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are neuroprotective in mouse models of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.12.009>
20. Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, et al. Acute treatment with the PPARγ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and Abeta1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain*. 2005;128(6):1442-1453. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awh452>
21. Pathak NM, Pathak V, Gault VA, et al. Novel dual incretin agonist peptide with antidiabetic and neuroprotective potential. *Biochem Pharmacol*. 2018;155(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.021>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. 2021;18(3):e1003583. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>
23. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol*. 2012;69(1):29-38. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.233>

24. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J Alzheimers Dis.* 2014;41(1):61-68. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-131901>
25. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101524>
26. Koenig AM, Mechanic-Hamilton D, et al. Effects of the Insulin sensitizer metformin in Alzheimer disease: Pilot data from a randomized placebo-controlled crossover study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2017;31(2):107-113. doi: <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000202>
27. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: Results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(2):501-514. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-150493>
28. Moore EM, Mander AG, Ames D, K et al. AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care.* 2013;36(10):2981-2987. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0229>
29. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):916-921. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03916.x>
30. Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, et al. In Alzheimer's disease, 6-month treatment with glp-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Front Aging Neurosci.* 2016;8(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00108>
31. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(2):131-146. doi: <https://doi.org/10.1159/000318845>
32. Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, et al. Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: a preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(11):950-958. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.13.11.950>
33. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, et al. Rosiglitazone in Alzheimer's disease study group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):246-254. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500369>
34. Abbatecola AM, Lattanzio F, Molinari AM, et al. Rosiglitazone and cognitive stability in older individuals with type 2 diabetes and mild cognitive impairment. *Diabetes Care.* 2010;33(8):1706-1711. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-2030>
35. Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, et al. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(1):177-179. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02067.x>
36. Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(9):1626-1633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.009>
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5(5):264-274. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
38. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs.* 2013;27(7):505-514. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0076-8>
39. Craft S, Asthana S, Newcomer JW, et al. Enhancement of memory in Alzheimer disease with insulin and somatostatin, but not glucose. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(12):1135-1140. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1135>
40. Lochhead JJ, Wolak DJ, Pizzo ME, Thorne RG. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(3):371-381. doi: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.215>
41. Craft S, Claxton A, Baker LD, et al. Effects of regular and long-acting insulin on cognition and Alzheimer's disease biomarkers: A pilot clinical trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1325-1334. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-161256>
42. Reger MA, Watson GS, Frey WH 2nd, et al. Effects of intranasal insulin on cognition in memory-impaired older adults: modulation by APOE genotype. *Neurobiol Aging.* 2006;27(3):451-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.016>
43. Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, efficacy, and feasibility of intranasal insulin for the treatment of mild cognitive impairment and Alzheimer disease dementia: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(9):1099-1109. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1840>
44. Кузнецов К.О., Сафина Э.Р., Гаймакова Д.В., и др. Метформин и злокачественные новообразования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике // *Проблемы Эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №5. — С. 45-55. [Kuznetsov KO, Safina ER, Gaimakova DV, et al. Metformin and malignant neoplasms: a possible mechanism of antitumor action and prospects for use in practice. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):45-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13097>
45. Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy. *Diabetologia.* 2013;56(9):1934-1943. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2958-1>
46. Doyle ME, Egan JM. Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas. *Pharmacol Ther.* 2007;113(3):546-593. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.11.007>
47. Markaki I, Winther K, Catrina S-B, Svenningsson P. Repurposing GLP1 agonists for neurodegenerative diseases. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;(5):91-112. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2020.02.007>
48. Calsolaro V, Edison P. Novel GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) Analogues and insulin in the treatment for Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *CNS Drugs.* 2015;29(12):1023-1039. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0301-8>
49. Monti G, Gomes Moreira D, Richner M, et al. GLP-1 Receptor agonists in neurodegeneration: Neurovascular unit in the spotlight. *Cells.* 2022;11(13):2023. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11132023>
50. García Casares N, García Arnés JA, Gómez Huelgas R, Valdivielso Felices P, García Arias C, González Santos P. Análogos del glucagon-like peptide-1 (GLP-1): ¿una nueva estrategia de tratamiento para la enfermedad de Alzheimer? *Rev Neurol.* 2014;59(11):517. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.5911.2014023>
51. Long-Smith CM, Manning S, McClean PL, et al. The diabetes drug liraglutide ameliorates aberrant insulin receptor localisation and signalling in parallel with decreasing both amyloid-β plaque and glial pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2013;15(1):102-114. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8199-5>
52. Salles GN, Calió ML, Hölscher C, et al. Neuroprotective and restorative properties of the GLP-1/GIP dual agonist DA-JC1 compared with a GLP-1 single agonist in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2020;162(11):107813. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107813>
53. Han WN, Hölscher C, Yuan L, et al. Liraglutide protects against amyloid-β protein-induced impairment of spatial learning and memory in rats. *Neurobiol Aging.* 2013;34(2):576-588. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.04.009>
54. Qi L, Ke L, Liu X, et al. Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates learning and memory impairment by modulating tau hyperphosphorylation via the glycogen synthase kinase-3β pathway in an amyloid β protein induced alzheimer disease mouse model. *Eur J Pharmacol.* 2016;783(11):23-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.052>
55. McClean PL, Hölscher C. Liraglutide can reverse memory impairment, synaptic loss and reduce plaque load in aged APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2014;76(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.08.005>
56. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in type 2 diabetes therapy: Review of head-to-head clinical trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00178>
57. Kornelius E, Lin CL, Chang HH, et al. DPP-4 inhibitor linagliptin attenuates Aβ-induced cytotoxicity through activation of AMPK in neuronal cells. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21(7):549-557. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12404>
58. Kosaraju J, Murthy V, Khatwal RB, et al. Vildagliptin: an anti-diabetes agent ameliorates cognitive deficits and pathology observed in streptozotocin-induced Alzheimer's disease. *J Pharm Pharmacol.* 2013;65(12):1773-1784. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.12148>

59. Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease-associated A β oligomers. *J Clin Invest*. 2012;122(4):1339-1353. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI57256>.
60. Kaur D, Behl T, Sehgal A, et al. Multifaceted Alzheimer's disease: Building a roadmap for advancement of novel therapies. *Neurochem Res*. 2021;46(11):2832-2851. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03415-w>
61. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(1):45-50. doi: <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.229>
62. Chen J, Li S, Sun W, Li J. Anti-diabetes drug pioglitazone ameliorates synaptic defects in AD transgenic mice by inhibiting cyclin-dependent kinase5 activity. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123864. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123864>
63. Pancani T, Phelps JT, Searcy JL, et al. Distinct modulation of voltage-gated and ligand-gated Ca $^{2+}$ currents by PPAR-gamma agonists in cultured hippocampal neurons. *J Neurochem*. 2009;109(6):1800-1811. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06107.x>.
64. Zou C, Shi Y, Ohli J, et al. Neuroinflammation impairs adaptive structural plasticity of dendritic spines in a preclinical model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2016;131(2):235-246. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1527-8>
65. Norwitz NG, Mota AS, Norwitz SG, Clarke K. Multi-loop model of Alzheimer disease: An integrated perspective on the Wnt/GSK3 β , α -synuclein, and type 3 diabetes hypotheses. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00184>
66. Alster P, Dunalska A, Migda B, et al. The rate of decrease in brain perfusion in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome may be impacted by glycemic variability — A pilot study. *Front Neurol*. 2021;12(11):57-67. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.767480>

Рукопись получена: 27.10.2022. Одобрена к публикации: 07.04.2023. Опубликовано online: 30.10.2023.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кузнецов Кирилл Олегович [Kirill O. Kuznetsov]**; адрес: 450008, г. Уфа, Ленина, д. 3 [address: 450008, Ufa, Lenin st., 3]; <https://orcid.org/0000-0002-2405-1801>; SPIN-код: 3053-3773; e-mail: kirillkuznetsov@aol.com

Ишмуратова Алия Насибуллаевна [Aliya N. Ishmuratova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5980-5549>; SPIN-код: 3354-2445; e-mail: alianasibullaevna@gmail.com

Абрамов Михаил Андреевич [Mikhail A. Abramov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1418-3608>; SPIN-код: 2015-1254; e-mail: abramov-mikhail99@mail.ru

Иванюта Мария Валерьевна [Maria V. Ivanyuta]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5014-1950>; SPIN-код: 3593-8321; e-mail: mvivanuta@yandex.ru

Шакирова Зилара Фидаилевна [Zilara F. Shakirova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3123-3758>; SPIN-код: 3252-1621; e-mail: Gerda.sasha21@yandex.ru

Китапова Альбина Ильдаровна [Albina I. Kitapova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5859-1785>; SPIN-код: 5411-2323; e-mail: kitapowaa@yandex.ru

Усмонов Мирзосайд Давронджонович [Mirzosaid D. Usmonov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1050-5646>; SPIN: 4321-2455; e-mail: 01mirzo001@mail.ru

Черноусова Лилия Максимовна [Liliya M. Chernousova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2565-5874>; SPIN-код: 8221-2312; e-mail: liliya10072000@mail.ru

Валеева Ляйсан Ирековна [Lyaisan I. Valeeva]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4285-1455>; SPIN-код: 3561-9351; e-mail: lyaisanavaleeva@yandex.ru

Кузнецова Анастасия Юрьевна [Anastasiya Yu. Kuznetsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3089-9961>; SPIN-код: 9221-1342; e-mail: Kuznetsova-anastasi@mail.ru

Баисламов Айтуган Салимович [Aitugan S. Baislamov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5920-189X>; SPIN-код: 3231-7451; e-mail: baismalovait@mail.ru

Шайхетдинова Айгуль Радимовна [Aigul R. Shaihetdinova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3671-012X>; SPIN-код: 2213-2324; e-mail: shaykhetdinovaa@mail.ru

Миргалиев Айдар Айратович [Aidar A. Mirgaliev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7835-7761>; SPIN-код: 5323-1614; e-mail: shepard2207@gmail.com

Орозбердиев Султан Туратбекович [Sultan T. Orozberdiev]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0299-0776>; SPIN-код: 6221-9225; e-mail: orozberdiev@list.ru

Якупова Камила Ирековна [Kamila I. Yakupova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0379-5596>; SPIN-код: 7223-1425; e-mail: yakupovakam@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Ишмуратова А.Н., Абрамов М.А., Кузнецов К.О., Иванюта М.В., Шакирова З.Ф., Китапова А.И., Усмонов М.Д., Черноусова Л.М., Валеева Л.И., Кузнецова А.Ю., Баисламов А.С., Шайхетдинова А.Р., Миргалиев А.А., Орозбердиев С.Т., Якупова К.И. Роль противодиабетических препаратов в терапии болезни Альцгеймера: систематический обзор // *Проблемы эндокринологии*. — 2023. — Т. 69. — №5. — С. 73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13183>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ishmuratova AN, Abramov MA, Kuznetsov KO, Ivanyuta MV, Shakirova ZF, Kitapova AI, Usmonov MD, Chernousova LM, Valeeva LI, Kuznetsova AY, Baislamov AS, Shaihetdinova AR, Mirgaliev AA, Orozberdiev ST, Yakupova KI. The role of antidiabetic drugs in the treatment of Alzheimer's disease: systematic review. *Problems of Endocrinology*. 2023;69(3):73-83. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13183>