

ХРОНИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

П.Р. Камчатнов¹,

Л.А. Чугунова²,

И.В. Семенова²,

Д.А. Бассэ¹,

Х.Я. Умарова,¹

А.В. Чугунов¹

¹ГОУ ВПО РГМУ Росздрава;

²Эндокринологический
научный центр РАМН, Москва

Контакты: Павел Рудольфович Камчатнов skamp@inbox.ru

Рассмотрены основные механизмы формирования хронических расстройств мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Обсуждается возможность развития у больных сахарным диабетом 2-го типа не только сосудистой деменции, но и болезни Альцгеймера. Приведены основные направления диагностики этих состояний. Подробно проанализированы современные направления лечения и предупреждения цереброваскулярных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: расстройства мозгового кровообращения, хронический, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет 2-го типа

CHRONIC CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

P.R. Kamchatnov¹, L.A. Chugunova², I.V. Semenova², D.A. Basse¹, Kh.Ya. Umarova¹, A. V. Chugunova¹

¹Russian State Medical University, ²Endocrinology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the basic mechanisms that are responsible for the development of chronic cerebral circulatory disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Whether the patients with type 2 diabetes mellitus can develop not only vascular dementia, but also Alzheimer's disease is discussed. The basic lines of diagnosis of these conditions are presented. The current lines of treatment and prevention of cerebrovascular disorders are analyzed in detail in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: cerebral circulatory disorders, chronic; Alzheimer's disease, type 2 diabetes mellitus

Введение

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — один из важных факторов риска сосудистой патологии головного мозга. У больных СД 2-го типа убедительно доказано повышение вероятности развития ишемического инсульта в 2—6 раз по сравнению с лицами без диабета [1—3]. Имеются данные о более тяжелом течении мозгового инсульта, большей степени инвалидизации в последующем (тяжелый двигательный дефицит, когнитивное снижение) у больных с нарушениями углеводного обмена.

Наряду с острой сосудистой мозговой патологией для СД 2-го типа характерна высокая распространенность хронических форм расстройств мозгового кровообращения, описываемых в отечественной литературе как «дисциркуляторная энцефалопатия» [4] и значительно превосходящих инсульты по частоте. Учитывая существование сходных факторов риска развития острых

и хронических сосудистых поражений головного мозга (артериальная гипертензия — АГ, курение, возраст и пр.), можно предположить, что их активное выявление и устранение (модификация) будут способствовать снижению заболеваемости и инвалидизации пациентов.

СД 2-го типа и риск сосудистой деменции

Сведения, полученные в результате популяционных исследований, свидетельствуют о достоверной связи между наличием СД 2-го типа и риском возникновения сосудистой деменции [5, 6]. Примечательно, что относительный риск развития деменции у больных СД 2-го типа в разных популяциях (страны Западной Европы, США, Япония) существенно не различается [5, 7].

Вероятность развития сосудистого поражения головного мозга возрастает при сочетании СД 2-го типа и АГ. Следует отметить, что более половины больных с впервые выявленным СД 2-го типа к моменту обращения к эндокринологу уже

страдают АГ [8]. Сочетание АГ и СД 2-го типа у лиц в возрасте до 60 лет, не перенесших ранее мозговой инсульт, приводит к статистически значимому снижению когнитивных функций [9]. При этом АГ или СД 2-го типа сами по себе сопровождаются существенно менее выраженными изменениями мозговых функций.

Риск развития сосудистой деменции у больных СД 2-го типа значительно возрастает после перенесенного инсульта [10]. Повышают риск последующего когнитивного снижения и его прогрессирования не только инсульты, клинически проявляющиеся развитием неврологического дефицита, но и инсульты, не сопровождающиеся четким очаговым неврологическим дефицитом («немые»). Указанный вариант поражения мозгового вещества часто является следствием ишемии в зонах кровоснабжения мелких перфорирующих артерий, очаги поражения обычно локализованы в глубинных или перивентрикулярных отделах белого вещества [11]. Риск развития «немых» инсультов резко возрастает при сочетании СД и АГ, наличие множественных очагов наблюдается у таких больных чаще, чем одиночных [12]. Частота выявления множественных очагов выше у пациентов как с диагностированным СД 2-го типа, так и с инсулинорезистентностью [13, 14]. Тем не менее точка зрения о СД 2-го типа как самостоятельной и ведущей причине «немых» инсультов получила подтверждение не во всех исследованиях [15, 16]. По мнению авторов, развитие инсультов (как сопровождающихся симптоматикой, так и «немых») может быть обусловлено сочетанием двух и более факторов сердечно-сосудистого риска. Различия полученных данных могут быть обусловлены неоднородностью обследованных популяций (возрастные, социальные различия, региональные особенности заболеваемости), дизайном исследований, различием диагностических критериев [3].

Для больных СД 2-го типа с хроническим сосудистым поражением головного мозга характерно диффузное поражение белого вещества больших полушарий головного мозга — лейкоареоз. Указанные изменения инициируются расстройствами кровообращения и отражают морфологические изменения в нервной ткани, включая нейродегенеративные и демиелинизирующие процессы. Лейкоареоз у больных СД 2-го типа наблюдается чаще, чем у лиц с нормальным углеводным обменом [17], хотя его наличие не является строго специфичным для данного заболевания [18, 19].

Существует зависимость между длительностью и тяжестью течения СД 2-го типа и риском сосудистых поражений головного мозга: риск возрастает при более длительном и тяжелом тече-

нии заболевания [20]. Достоверный предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности — уровень гликированного гемоглобина. В результате 5-летнего наблюдения за 5102 пациентами с СД 2-го типа (исследование UKPDS) установлено, что уровень гликированного гемоглобина тесно взаимосвязан с частотой развития инсульта: повышение его концентрации на 1% сопровождалось увеличением риска мозгового инсульта на 17% [2]. Риск сердечно-сосудистых заболеваний в целом и цереброваскулярных расстройств в частности повышает не только СД 2-го типа, но и инсулинорезистентность [1, 21]. Нарушение чувствительности к инсулину, чаще наблюдаемое у молодых пациентов с избыточной массой тела, ассоциировано с лакунарным инсультом, а также с другими формами цереброваскулярной патологии [22].

Патогенез расстройств мозгового кровообращения при СД 2-го типа

Поражение головного мозга у больных СД 2-го типа формируется вследствие макро- и микроангиопатии с вовлечением экстракраниальных и церебральных артерий крупного и мелкого калибра, расстройств микроциркуляции [23, 24]. Для больных СД 2-го типа характерно поражение артерий мелкого калибра (диаметром 100—400 мкм) в первую очередь вследствие липогиалиноза и фибриноидного некроза [25]. Морфологически микроангиопатия проявляется развитием лакунарных инфарктов диаметром до 15 мм, локализованных в глубинных отделах белого вещества [26]. Патоморфологические исследования не всегда позволяют установить связь между наличием СД 2-го типа и лакунарными инфарктами [27], более эффективны для их выявления методы нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансная томография (МРТ) [28].

Существенную роль в инициации и прогрессировании сосудистого поражения мозга играет эндотелиальная дисфункция, выраженность которой нарастает при наличии сопутствующих факторов риска [29]. Имеются сведения о том, что гипергликемия, ишемия ткани мозга способны активизировать процессы запрограммированной гибели клеток, причем в большей степени — в коре больших полушарий [30], однако значимость этих процессов у больных СД 2-го типа требует дальнейшего изучения.

Большой интерес представляет проблема непосредственного влияния нарушенного обмена глюкозы и инсулина на ткань головного мозга. Инсулин оказывает ряд эффектов в ткани головного мозга, в частности, в височных долях, где и локализованы инсулинчувствительные рецепторы [31, 32]. Эти отделы головного мозга в зна-

чительной степени связаны с процессами консолидации памяти. Имеются данные о том, что инсулин может принимать непосредственное участие в реализации ряда когнитивных функций, а нарушения его метаболизма могут сопровождаться возникновением ряда неврологических синдромов и когнитивных расстройств.

Помимо выполнения в головном мозге медиаторных функций инсулин принимает участие в регуляции синтеза белка-предшественника амилоида и продукта его метаболизма бета-амилоида — основного компонента амилоидных отложений, а также регулирует фосфорилирование тау-протеина, составляющего основу нейрофибриллярных образований [33]. В этой ситуации можно говорить о связи СД 2-го типа не только с сосудистым поражением головного мозга, но и с нейродегенеративным процессом, в частности, с болезнью Альцгеймера [33].

Данные о высокой частоте и различной степени выраженности снижения чувствительности к инсулину среди пациентов с болезнью Альцгеймера подтверждают предположение о роли инсулинорезистентности в формировании деменции [34]. В ткани мозга больных СД 2-го типа выявляются отложения амилоида, тау-протеина, признаки активизации оксидантного стресса, обусловленного, в первую очередь, гипергликемией и опосредованного накоплением гликированных продуктов метаболизма [35]. Коррекция углеводного обмена и инсулинорезистентности способна отсрочить развитие проявлений болезни Альцгеймера или сделать ее течение более мягким [36].

У больных СД 2-го типа существует генетическая предрасположенность к развитию болезни Альцгеймера: риск возникновения когнитивных нарушений повышается вдвое при сочетании аллели ApoE4 и СД по сравнению с носителями аллели ApoE4 и нормальным углеводным обменом [37]. При морфологическом исследовании мозгового вещества у больных СД 2-го типа с указанным генотипом наблюдаются значительное увеличение числа нейрофибриллярных клубочков и накопление амилоида. Эти данные свидетельствуют о роли СД как фактора риска развития болезни Альцгеймера, а также деменции смешанного типа [38]. Вместе с тем наличие такой связи подтверждается не всеми исследователями. Когортное исследование (наблюдение в течение 5 лет, 5574 участника без когнитивных расстройств на момент начала исследования) показало, что СД 2-го типа повышает риск сосудистой деменции (относительный риск 1,62; 95% доверительный интервал 1,12—2,33), но не болезни Альцгеймера или деменции смешанного типа [39]. Сходные данные об относительно низком риске возникно-

вления болезни Альцгеймера у больных СД были получены в другом когортном исследовании (1262 участника старше 75 лет, срок наблюдения 6 лет) [40].

Клиническая картина и диагностика хронического сосудистого поражения головного мозга у больных СД 2-го типа

Клинические проявления хронического сосудистого поражения головного мозга у больных СД 2-го типа в целом соответствуют дисциркуляторной энцефалопатии с прогрессирующим нарастанием неврологического дефицита и периодами ухудшения состояния, связанными с перенесенными эпизодами острой церебральной ишемии. Клиническая картина определяется обширностью вовлечения в патологический процесс мозгового вещества, а также преимущественной локализацией поражения. Последнее в особенности касается больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения в «стратегических» зонах мозга — таламусе, гиппокампе, угловой извилине, хвостатом ядре.

Определенное значение имеют наличие и степень выраженности сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, перенесенные органические поражения головного мозга (сосудистые, травматические и пр.), уровень образования, наличие депрессии, в ряде случаев — национальная принадлежность [41].

Определенный интерес в настоящее время вызывают ранние формы церебральной дисфункции, получившее наименование легких (или умеренных) когнитивных нарушений (mild cognitive impairment), не достигающие степени деменции [42]. Указанные состояния характеризуются преобладанием субъективных нарушений (снижение памяти, умственной работоспособности), которые на протяжении достаточно длительного времени могут быть компенсированными, в частности при выполнении привычных трудовых навыков.

Имеются данные о том, что умеренное когнитивное снижение может повышать риск последующего развития деменции и тяжелой инвалидизации [43]. Интерес к указанным расстройствам в значительной степени обусловлен тем, что их своевременное выявление и адекватное лечение позволяют замедлить прогрессирование дегенеративного процесса, обеспечить более длительный период трудоспособности больного.

Цель диагностического поиска у рассматриваемого контингента больных — выявление заболеваний, имеющих сходную клиническую картину (депрессия, интоксикации психотропными средствами, дефицит витаминов группы В, заболевания щитовидной железы, злокачественные новообразования, специфические инфекции), а также

определение выраженности и характера неврологического дефицита. Помимо клинического обследования, проведения тестов, позволяющих количественно оценить выраженность когнитивных нарушений, может потребоваться консультация психиатра. Характер и обширность поражения мозгового вещества определяются по результатам МРТ. Оценка кровотока по магистральным артериям головы дает основание для обсуждения целесообразности ангиохирургического лечения.

**Профилактика и лечение хронических
цереброваскулярных расстройств
у больных СД 2-го типа**

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют считать, что жесткий контроль уровня глюкозы крови является важнейшей лечебной стратегией для предупреждения развития и прогрессирования микрососудистых осложнений СД 2-го типа [44]. Адекватная коррекция углеводного обмена (применение сахароснижающих препаратов и соответствующая диета) у пожилых лиц, исходно не имеющих проявлений деменции, более чем в 2 раза снижает риск возникновения когнитивных нарушений [40]. Объективные критерии эффективности нормализации углеводного обмена — состояние когнитивных функций, сосудистой системы головного мозга, динамика маркеров, отражающих эндотелиальную дисфункцию, толщина комплекса интима — медиа сонных артерий. Существенную роль может играть вид сахароснижающей терапии [45].

Поскольку СД 2-го типа часто сочетается с другими потенциально модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска (АГ, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, гиподинамия), есть все основания полагать, что их своевременная и адекватная коррекция может рассматриваться в качестве способа профилактики цереброваскулярной патологии. В то же время несмотря на имеющиеся данные о необходимости контроля уровня глюкозы далеко не всегда он проводится в должном объеме. Так, сравнение эффективности контроля факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с установленным СД 2-го типа позволяет констатировать, что как в 1988—1994 гг., так и в 1999—2000 гг. лишь около 1/3 больных поддерживают оптимальный уровень артериального давления (АД), холестерина крови и гликированного гемоглобина [46].

Следует иметь в виду, что даже адекватный контроль гликемии обладает менее выраженными протективными свойствами в отношении развития макрососудистого поражения (по сравнению с микрососудистым), вследствие чего риск инсульта и инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа остается высоким. По данным исследования

UKPDS, достигнутое в результате интенсивного контроля гликемии снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% сопровождалось уменьшением риска микрососудистых осложнений на 25%, тогда как риск макрососудистых осложнений, в том числе и риск инсульта, достоверно не изменялся [47]. В связи с этим достижение защитного эффекта в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных СД 2-го типа требует многофакторного подхода с одновременной коррекцией всех известных факторов риска, включая достижение наряду с целевыми уровнями АД в течение суток целевых уровней липидов и показателей углеводного обмена, отказ от курения и адекватную физическую активность.

Необходимость жесткого контроля уровня АД у больных СД убедительно доказана рядом широкомасштабных исследований. Достижение целевого уровня АД необходимо, в первую очередь, у пациентов с имеющимся поражением органов-мишеней (почки, сетчатка), при этом более выраженный защитный эффект в отношении острого инсульта и инфаркта миокарда наблюдается в группах больных с более жестким контролем АД [48, 49]. Эффективное лечение АГ сопровождается снижением частоты как мозгового инсульта, так и сосудистой деменции [50].

Принципиально важным является достижение целевого уровня АД (не выше 130/80 мм рт. ст.) [51, 52]. Желательно в максимально ранние сроки, до развития клинически значимого когнитивного дефекта, начинать антигипертензивную терапию, так как начало лечения в более поздние сроки не приводит к регрессу имеющегося неврологического дефицита [53, 54].

Значительной осторожности требует проведение антигипертензивной терапии у больных СД 2-го типа с критическим (гемодинамически значимым) сужением магистральных артерий головы (в первую очередь внутренних сонных), а также у лиц в возрасте старше 80 лет. Следует иметь в виду, что чрезмерно агрессивная лечебная тактика у таких пациентов может быть ассоциирована с прогрессированием как острого, так и хронического сосудистого поражения головного мозга [55].

Препаратами первого ряда для коррекции АГ у больных СД 2-го типа в настоящее время являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Эти антигипертензивные препараты обеспечивают не только надежный контроль АД в течение суток, но и обладают нефро-, кардио- и церебропротективными свойствами. Имеются сведения о том, что блокаторы кальциевых каналов из группы производных дигидропиридина способны

оказывать значительный эффект в отношении замедления темпов развития сосудистой деменции.

Важным направлением предупреждения цереброваскулярных расстройств у больных СД 2-го типа является применение антиагрегантов. Применение препаратов этой группы исключительно эффективно с целью вторичной профилактики инсульта (в том числе у больных СД 2-го типа) у многих пациентов, не имеющих клинических проявлений сосудистого поражения головного мозга, в рамках первичной профилактики [56, 57]. Относительно меньше данных имеется о целесообразности применения антиагрегантов для профилактики сосудистой деменции.

Наиболее широко применяемым антиагрегантом является ацетилсалициловая кислота, характеризующаяся высокой эффективностью и приемлемой стоимостью. Поскольку до 30% больных имеют низкую чувствительность к препарату, отсутствие клинического эффекта, стабильно высокий уровень агрегации тромбоцитов, возникновение повторных эпизодов церебральной ишемии на фоне лечения требуют одновременного назначения другого антиагреганта или смены препарата [58]. В этих случаях, а также при непереносимости ацетилсалициловой кислоты могут быть использованы дипиридамол (как в качестве монотерапии, так и в сочетании с ацетилсалициловой кислотой), клопидогрел, тиклопидин [59, 60]. Имеются сведения о большей эффективности клопидогрела по сравнению с ацетилсалициловой кислотой у больных СД 2-го типа [61].

Большое значение имеют верно выбранный режим дозирования антиагрегантов, систематическая разъяснительная работа врача, направленная на повышение приверженности больного лечению. Абсолютно нецелесообразно «курсовое», эпизодическое их применение. Следует помнить, что резкая отмена препарата влечет за собой высокий риск развития эпизода острой церебральной ишемии и сама является фактором риска возникновения как церебральной, так и коронарной ишемии [62].

Несмотря на очевидную эффективность систематического применения ацетилсалициловой кислоты с целью вторичной профилактики церебральных сосудистых расстройств, значительная часть больных СД 2-го типа не получает терапии антиагрегантами [63]. Особенно редко адекватная терапия проводится у женщин в возрасте до 60 лет [63].

Коррекция уровня холестерина у больных СД 2-го типа показана с целью профилактики как расстройств мозгового кровообращения, так и поражения других органов-мишеней. Наиболее широко используются ингибиторы ГМГ-КоА-ре-

дуктазы — статины. Помимо угнетения синтеза холестерина и снижения концентрации липопротеидов низкой плотности конечный положительный результат может быть связан с плеiotропными эффектами — подавлением процессов локального воспаления и перекисного окисления липидов, улучшением функции эндотелия, уменьшением экспрессии молекул адгезии [64, 65].

Исследования применения статинов с целью первичной и/или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта продемонстрировали высокую эффективность препаратов этой группы [66, 67]. Убедительно доказан защитный эффект в отношении острого инсульта и инфаркта миокарда, что позволяет (учитывая патогенетическое сходство процессов ишемического поражения мозга) надеяться на замедление прогрессирования хронических цереброваскулярных расстройств. Однако частота назначения статинов, как и антиагрегантов, в нашей стране невелика и часто ограничивается условиями стационара, что абсолютно неприемлемо в отношении больных СД 2-го типа — когорты высочайшего сердечно-сосудистого риска.

В комплексной терапии больных с хроническими расстройствами мозгового кровообращения используются препараты, оказывающие нейротрофическое и нейропротективное действие, восполняющие дефицит нейротрансмиттеров, факторов роста [68]. Их применение сопровождается уменьшением выраженности неврологического дефицита, замедлением темпов прогрессирования заболевания. Применение такого рода препаратов должно начинаться в максимально ранние сроки (на стадии развития умеренных когнитивных нарушений) и сопровождаться обязательным воздействием на основные факторы развития цереброваскулярной патологии.

Заключение

Хроническая сосудистая мозговая патология у больных СД 2-го типа имеет как общие патогенетические черты с острой ишемией мозга, так и определенные клинические и патогенетические особенности. Механизмы развития хронической мозговой патологии изучены значительно хуже, чем механизмы острых мозговых сосудистых катастроф. В то же время хроническая мозговая сосудистая патология широко распространена у больных СД 2-го типа и сопряжена с высоким риском инфаркта мозга и когнитивных нарушений. Изучение патогенеза этих нарушений на основе современных высокоинформативных методов и технологий позволит выработать наиболее эффективные патогенетические лечебные подходы и снизить частоту наиболее тяжелых сосудистых осложнений — инсульта и деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E. et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999;22:1077–83.
2. Stevens E. Glycemia predicts fatal diabetic CV disease. *Diabetes Care* 2004;27:201–7.
3. Vermeer S. E., Koudstaal P. J., Oudkerk M. et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33:21–5.
4. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Бойко А.Н. и др. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Методические рекомендации №32/33, Департамент здравоохранения Правительства Москвы. М.; 2003.
5. Leibson C.L., Rocca W.A., Hanson V.A. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:301–8.
6. Luchsinger J.A., Tang M.X., Stern Y. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635–41.
7. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161–8.
8. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–44.
9. Pavlik V., Hyman D., Doody R. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function in Adults 30-59 Years of Age (NHANES III). *Neuroepidemiology* 2005;24:42–50.
10. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661–6.
11. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al.; Cardiovascular health study collaborative research group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study. *Neurology* 2001;57(7):1222–29.
12. Eguchi K., Kario K., Shimada K. Greater impact of coexistence of hypertension and diabetes on silent cerebral infarcts. *Stroke* 2003;34:2471–4.
13. Price T.R., Manolio T.A., Kronmal R.A. et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults. The Cardiovascular Health Study CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1997;28:1158–64.
14. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. et al. Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent lacunar cerebral infarcts in elderly hypertensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:871–7.
15. Howard G., Wagenknecht L.E., Cai J. et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke* 1998;29:913–7.
16. Longstreth W.T. Bernick C., Manolio T.A. et al. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998;55(9):1217–25.
17. Hijdra A., Verbeeten B., Verhulst J. Relation of leukoaraiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke* 1990;21:890–4.
18. Inzitari D., Diaz F., Fox A. Vascular risk factors and leukoaraiosis. *Arch Neurol* 1987;44:42–7.
19. Henon H., Godefroy O., Lucas C. et al. Risk factors and leukoaraiosis in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 1996;94(2):137–44.
20. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1937–42.
21. Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K. Hyperinsulinemia and the risk of stroke in healthy middle-aged men. The 22 year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Stroke* 1998;29:1860–6.
22. Kernan W.N., Inzucchi S.E., Viscoli C.M. et al. Impaired insulin sensitivity among nondiabetic patients with a recent TIA or ischemic stroke. *Neurology* 2003;60:1447–51.
23. Breteler M.M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000;21:153–60.
24. Messier C., Awad N., Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):567–72.
25. Antonios N., Silman S. Diabetes mellitus and stroke. *Nort Florida Med* 2005;56(2):17–22. Available from URL: <http://www.dcmsonline.org/jax-medicine/2005journals/Diabetes/diab05-g-stroke.pdf>
26. Karapanayiotides T., Piechowski-Jozwiak B., Bogousslavsky J., Devuyst G. Stroke patterns, etiology, and prognosis in patients with diabetes mellitus. *Neurology* 2004;62:1558–62.
27. Tuszynski M., Petito C., Levy D. Risk factors and clinical manifestations of pathologically varified lacunar infarctions. *Stroke* 1989;20:990–9.
28. Mast H., Thompson J., Lee S. et al. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* 1995;26:30–3.
29. Cosentino F., Assenza G. Diabetes and inflammation. *Herz* 2004;29(8):749–59.
30. Li Z.G., Britton M., Sima A.A., Dunbar J.C. Diabetes enhances apoptosis induced by cerebral ischemia. *Life Sci* 2004;76(3):249–62.
31. Frolich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:423–38.
32. Zhao W., Chen H., Xu H. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J Biol Chem* 1999;274:34893–902.
33. Gasparini L., Netzer W.J., Greengard P., Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci* 2002;23(6):288–393.
34. Craft S., Peskind E., Schwartz M.W. et al. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50(1):164–8.
35. Munch G., Cunningham A.M., Riederer P., Braak E. Advanced glycation endproducts are associated with Hirano bodies in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1998;796:307–10.
36. Watson G.S., Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17(1):27–45.
37. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256–62.
38. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Exp Gerontol* 2003;38(9):941–6.
39. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I. Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's dis-

- ease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14(2):77—83.
40. Xu W. L., Qiu C. X., Wahlin B. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project. A 6-year follow-up study. *Neurology* 2004;63:1181—6.
41. Lopez O., Jagust W., Dulberg C. et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch Neurol* 2003;60(10):1394—9.
42. Ritchie K., Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000;355(9199):225—8.
43. Wentzel C., Rockwood K., MacKnight C. et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001;57:714—6.
44. Haan M.N., Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health* 2004;25:1—24.
45. Katakami N., Yamasaki Y., Hayaishi-Okano R. et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47(11):1906—13.
46. Saydah S. H., Fradkin J., Cowie C. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004;291:335—42.
47. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus. UKPDS 23. *BMJ* 1998;316:823—28.
48. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. *Chin Med J (Engl)* 1995;108(9):710—7.
49. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033—41.
50. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757—64.
51. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206—52.
52. Guidelines Committee. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011—53.
53. Schmidt R., Fazekas F., Kapeller P. et al. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 1999;53:132—9.
54. Semplicini A., Maresca A., Simonella C. et al. Cerebral perfusion in hypertensives with carotid artery stenosis: a comparative study of lacidipine and hydrochlorothiazide. *Blood Press* 2000;9(1):34—9.
55. Qiu C., von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L. Decline in blood pressure over time and risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke* 2004;35:1810—5.
56. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71—86.
57. Harker L.A., Boissel J.P., Pilgrim A.J., Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Drug Saf* 1999;21:325—35.
58. Grundmann K., Jaschonek K., Kleine B. et al. Aspirin non-responder status in patients with recurrent cerebral ischemic attacks. *J Neurol* 2003;250:63—6.
59. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329—39.
60. Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L.M. et al., on behalf of the MATCH Investigators. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): Study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis* 2004;77:253—61.
61. Bhatt D.L., Marso S.P., Hirsch A.T. et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625—8.
62. Bachman D.S. Discontinuing chronic aspirin therapy: another risk factor for stroke? *Ann Neurol* 2002;51:137—78.
63. Persell S., Baker D. Aspirin underused in patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2004;164:2492—9.
64. Kang S., Wu Y., Li X. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004;177(2):433—42.
65. Tardif J.C., Gregoire J., L'Allier P.L. et al. Avastin and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase inhibitor avasimibe on human atherosclerotic lesions. *Circulation* 2004;110:3372—7.
66. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383—9.
67. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7—22.
68. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.; 2001.