

Нейродегенеративні зміни при цукровому діабеті: новітній погляд і шляхи терапії

Серед населення, яке стрімко старішає, зростає поширеність хронічних захворювань, як-от цукровий діабет (ЦД), що є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я. Очікується, що до 2030 року поширеність ЦД зросте до 643 млн людей, отже, вдвічі зросте кількість хворих на ЦД із 2011 року. Така швидка та тривожна ескалація здебільшого пов'язана із ЦД 2 типу, який є одним із найпоширеніших метаболічних захворювань у західному суспільстві й вважається епідемією XXI ст., що уражає 1 з 11 людей в Європі. Крім того, за оцінками, 318 млн дорослих мають переддіабет або порушення толерантності до глюкози, що становить популяцію з високим ризиком подальшого розвитку ЦД. На медичну допомогу за ЦД припадає ≈8-12% загальних витрат національної системи охорони здоров'я. Це пов'язано з ускладненнями ЦД, які зумовлюють інвалідність, як-от зміни периферичної (ПНС) і центральної нервової системи (ЦНС): периферична полінейропатія, діабетична ретинопатія (ДР), зниження когнітивних функцій.

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) – поширене діабетичне ускладнення, розвивається в 50-66% пацієнтів із ЦД. ДПН характеризується прогресувальною дегенерацією периферичних нервів, що спричиняє сенсорні симптоми, в т. ч. спонтанний біль, алодинію (болісні відчуття при подразниках, які зазвичай не зумовлюють болю), гіпералгію (підвищена чутливість до болю), слабкість та/або парестезії, оніміння. Хоча деякі пацієнти із ДПН не мають жодних симптомів, переважна більшість повідомляє про біль та/або втрату функції у дистальних ділянках, зокрема в пальцях ніг, стопах чи пальцях рук. Ранній початок ДПН характеризується гіпербудливістю чутливих нервових волокон, що трансформуються в больові симптоми. Пізніші стадії характеризуються прогресувальною втратою нейрональних волокон. Як і нейропатичний біль іншої етіології, біль за ДПН є рефрактерним та лише частково реагує на фармакотерапію. Крім того, ЦД тісно пов'язаний із когнітивними порушеннями та деменцією, причому в хворих спостерігається зниження ефективності декількох когнітивних функцій. ЦД (особливо 2 типу) часто вважають прискорювачем зниження когнітивних функцій. Установлено, що пацієнти із ЦД 2 типу мають удвічі вищий ризик розвитку хвороби

Альцгеймера (ХА) та судинної деменції, причому ≈30% хворих із ЦД 2 типу віком >65 років мають легкі когнітивні порушення. Завдяки тісному зв'язку та загальним механізмам між ЦД і ХА, деякі дослідники навіть запропонували використовувати термін «діабет 3 типу» для ХА.

Незважаючи на те що ЦД є метаболічним розладом, за якого ускладнення з боку ПНС і ЦНС пов'язані здебільшого з мікросудинною патологією, останніми роками стало зрозуміло, що ЦД значно впливає на функції нейронів і гліальних клітин сітківки, мозку та ПНС. Щоразу більша кількість доказів підтверджує те, що uszkodження нейронів і зміни гліальних клітин уже наявні на ранніх стадіях ДР і ДПН, а також стають більш домінуючими на пізніх стадіях у ЦНС.

Гліоз клітин Мюллера описано як одну з перших патогенетичних подій і характерну ознаку ДР, що є навіть за відсутності судинних або клінічних симптомів та зберігається протягом усього перебігу захворювання. Гліотичні клітини Мюллера вивільняють безліч проангіогенних, прозапальних і профібротичних факторів, які сприяють васкуляризації та нейродегенерації, отже, прогресуванню ДР. Гліальні клітини Мюллера продукують фактор росту ендотелію судин – основний ангіогенний фактор, що посилено

утворюється при ЦД, сприяє витоку крові з судин і запаленню.

Безперервний гіперглікемічний шок у разі ЦД впливає на фенотип мікроглії та її функцію в різних ділянках ЦНС (зоровий нерв, сітківка, головний і спинний мозок), посилюючи вивільнення мікроглією прозапальних медіаторів і підтримуючи хронічне запалення, отже, нейродегенерацію. ЦД спочатку не вважався нейродегенеративним захворюванням, але він має багато спільних ознак ЦНС із ХА; зміни мієліну не є винятком.

Втрата мієлінових оболонки була детально описана як у ЦНС, так і в ПНС при ЦД в ≈1960-х роках, при цьому в пацієнтів із ЦД за МРТ спостерігається гіперінтенсивність білої речовини. Вже в 1980-х роках встановлено, що весь мозок (особливо мієлін головного мозку) зазнає надмірного глікозилювання за ЦД, що може сприяти функціональним аномаліям мієлінових нейронів. Наразі встановлено, що зміни мієліну наявні на ранніх стадіях, до нейродегенерації (як у ПНС, так і на пізніших стадіях діабету в ЦНС).

Втрата мієліну зазвичай швидко відновлюється через ремієлінізацію – регенеративний процес, за допомогою якого клітини-попередники олігодендроцитів реагують на uszkodження мієліну, диференціюючись у мієлінізувальні олігодендроцити та відновлюючи мієлін навколо оголених аксонів ЦНС. Однак діабетичні моделі демонструють порушення олігодендрогенезу, загострення симптомів і uszkodження нейронів. ЦД 2 типу підвищує ризик розвитку інсульту в 4 рази через збільшення втрати нейронної тканини, uszkodження білої речовини й обмеження олігодендрогенезу.

Ушкодження нейронів при ДПН пов'язано також зі змінами клітин Шванна, що зумовлює накопичення нейротоксичних і прозапальних факторів, сприяючи ендотеліальній дисфункції, дегенерації аксонів, uszkodженню нейронів.

Результати декількох досліджень продемонстрували, що діабет впливає на здатність клітин Шванна продукувати нейротрофічні фактори, обмежуючи їхню здатність підтримувати ріст аксонів, отже, сприяючи розвитку та прогресуванню ДПН.

За високого рівня глюкози й окислювального стресу при ЦД клітини Шванна експресують підвищені рівні ядерного фактора кβ,

Toll-подібних рецепторів і прозапальних цитокінів, хемокінів. Ці запальні цитокіни здатні сприяти активації та залученню до тканин інших імунних клітин, як-от макрофаги і CD8⁺ Т-клітини, які, своєю чергою, можуть зумовлювати цитотоксичність шляхом активації апоптозу, посилюючи uszkodження.

Витончення мієліну, наявність ділянок демієлінізації та ремієлінізації у ПНС свідчать про те, що демієлінізація є патологічною ознакою ДПН і може бути спричинена деградацією мієліну, опосередкованою клітинами Шванна. Альтернативний або додатковий механізм, який може сприяти демієлінізації ПНС у ДПН, включає утворення кінцевих продуктів глікації (КПГ). Мієлін ПНС, модифікований КПГ, є сприйнятливим до фагоцитозу, опосередкованого макрофагами, отже, сприяє демієлінізації.

При ДПН поширена вегетативна дисфункція, пов'язана зі зміненою іннервацією, що впливає на декілька важливих функцій. ДПН характеризується прогресувальною дегенерацією периферичних нервів від дистального до проксимального відділу, причому спочатку уражаються немієлінізовані нервові волокна малого калібру, згодом – великі мієлінізовані волокна.

ЦД може зумовити різноманітні ускладнення, що уражають багато органів; шлунково-кишковий тракт (ШКТ) не є винятком. Пацієнти із ЦД часто страждають на порушення моторики ШКТ, що супроводжуються нудотою, блюванням, здуттям живота та закрепом. За результатами останніх досліджень підкреслено потенційну роль ентеральних гліальних клітин (ЕГК) у патофізіології ШКТ, асоційованої з ЦД. Вегетативна нейропатія, спричинена ЦД, пов'язана з кількісними та морфологічними змінами в ентеральних нейронах у різних відділах ШКТ. ЕГК у разі ЦД можуть сприяти зниженню експресії нейротрофічних факторів, відповідальних за підтримку нейронів, сприяючи в такий спосіб розвитку захворювання.

Отже, розуміння механізмів патогенезу неврологічного прогресування ЦД відкриває нові шляхи для розробки терапевтичних підходів, спрямованих на запобігання нейродегенерації у ЦНС і ПНС. Обмеження нейродегенерації стримуватиме ДР, ДПН і прогресування когнітивних розладів, зменшуючи в такий спосіб основний тягар для здоров'я та економіки, пов'язані з ЦД.

За матеріалами: Llorián-Salvador M., Cabeza-Fernández S., Gomez-Sanchez J.A., de la Fuente A.G. Glial cell alterations in diabetes-induced neurodegeneration. Cell Mol Life Sci. 2024 Jan 18; 81 (1): 47. doi: 10.1007/s00018-023-05024-y.

Підготувала **Олена Костюк**

ДОВІДКА «ЗУ»

Новітні терапевтичні стратегії можуть бути ефективними для запобігання та зупинки розвитку пов'язаної із ЦД нейродегенерації. Препарат Нуклео Ц.М.Ф. Форте являє собою поєднання нуклеотидів (динатрію цитидин-5'-монофосфат – ЦМФ, тринатрію уридин-5'-трифосфат – УТФ, уридину-5'-дифосфату динатрієвої солі – УДФ, уридину-5-монофосфату динатрієвої солі – УМФ) і рекомендований для лікування нейропатії. УТФ сприяє активації сигнальних шляхів поділу та диференціюванню гліальних клітин, стимулюванню швидкого утворення мієліну. ЦМФ, УМФ, УДФ забезпечують синтез нейрональних компонентів і модуляцію факторів росту.

Декілька доклінічних досліджень продемонстрували ефект комбінації ЦМФ та УТФ у регенерації мієлінової оболонки і нервових клітин. Дослідження D. Muller (2011) оцінювало ефективність Нуклео Ц.М.Ф. Форте за допомогою нейропатичної шкали неіездатності (NeuropathyDisability Scale, NDS), швидкості провідності болу за ДПН. Було продемонстровано значне поліпшення симптомів вегетативної дисфункції – з 35,3 до 17,6% (p=0, 01). Така позитивна динаміка симптомів підтверджує регрес вегетативних серцево-судинних і шлунково-кишкових розладів, що фахівці можуть спостерігати клінічно. Також спостерігалось значне збільшення швидкості сенсорної провідності в середньому нерві правої верхньої кінцівки та судинному нерві лівої нижньої кінцівки під час проведення електро-нейромиографічних тестів. Не спостерігалось жодних побічних ефектів (Seck L.B., 2017).

Отже, комбінація ЦМФ та УТФ ефективна при лікуванні ДПН; застосування Нуклео Ц.М.Ф. Форте може бути рекомендовано пацієнтам із ЦД і нейропатією.

Нуклео Ц.М.Ф. Форте
ВІДНОВЛЮЄ ЗВ'ЯЗКИ

Сприяє регенерації нервового волокна

- Відновлює передачу нервового імпульсу
- Зменшує потребу в анальгетиках при захворюваннях хребта і периферичних нервів

Р.П. № UA/3396/02/0

Р.П. № UA/3396/01/01

ferrer

Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики