

Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции когнитивных нарушений, в том числе при сахарном диабете

© Е.В. Суркова¹, К.В. Деркач², А.И. Беспалов^{1*}, А.О. Шпаков²

¹ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Несмотря на подробно изученное действие инсулина в периферических тканях, его роль в функционировании центральной нервной системы изучена значительно меньше. Эффекты инсулина в головном мозге крайне разнообразны: инсулин играет важную роль в процессах роста и дифференцировки нейронов, оказывает влияние на высшие когнитивные функции, в частности на формирование долгосрочной памяти, а также обладает нейропротективным действием. Как периферическая, так и центральная инсулинорезистентность, а также абсолютная недостаточность инсулина нарушают функциональную активность нейронов и нейрогенез. В ряде исследований изучалось интраназальное введение инсулина в качестве возможного пути коррекции данных нарушений. В обзоре приводятся данные о нарушениях инсулиновой сигнальной системы в мозге при сахарном диабете, что сопровождается когнитивной дисфункцией различной тяжести и ассоциировано с развитием нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера. Проанализированы результаты исследований по применению интраназально вводимого инсулина у животных с моделями сахарного диабета, у здоровых добровольцев и пациентов с когнитивными нарушениями.

Ключевые слова: сахарный диабет, центральная нервная система, инсулин, интраназальное введение, когнитивные функции, инсулинорезистентность, болезнь Альцгеймера.

Prospects of intranasal insulin for correction of cognitive impairments, in particular those associated with diabetes mellitus

© Elena V. Surkova¹, Kira V. Derkach², Alexey I. Bepalov^{1*}, Alexander O. Shpakov²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

Despite the well-studied effect of insulin in peripheral tissues, its role in functioning of the central nervous system is much less understood. The effects of insulin in the brain are extremely diverse: insulin plays an important role in neuron growth and differentiation, affects higher cognitive functions (in particular, the formation of long-term memory), and also has a neuroprotective effect. Both peripheral and central insulin resistance as well as absolute insulin deficiency impairs the functional activity of neurons and neurogenesis. Several studies have investigated intranasal administration of insulin as a potential way for correction of these disorders. The review presents data on abnormalities of the insulin signaling system in the brain in diabetes mellitus, which is accompanied by cognitive dysfunction of varying severity and is associated with the development of neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease. We analyzed the results of studies on the use of intranasal insulin in animal models with diabetes mellitus, healthy volunteers, and patients with cognitive impairments.

Keywords: diabetes mellitus, central nervous system, insulin, intranasal administration, cognitive functions, insulin resistance, Alzheimer's disease.

Длительное время инсулин рассматривали исключительно с позиции его периферических эффектов на метаболизм глюкозы, жиров и белков. Однако уже в конце 70-х гг. XX века была установлена исключительно важная роль инсулина в функционировании центральной нервной системы (ЦНС). Инсулин в мозге способен регулировать такие процессы, как рост, дифференцировка и выживаемость нейронов, аксоногенез, обладает свойствами нейропротектора и нейротрансмиттера [1, 2]. В различных отделах мозга присутствуют инсулиновые рецепторы (ИРец) [3], воздействуя на которые, инсулин осуществляет

свои регуляторные влияния на периферический метаболизм, аппетит, функции репродуктивной и тиреоидной систем, термогенез, углеводный и липидный обмен, а также контролирует активность нейротрансмиттерных систем, синтез фосфолипидов и холестерина и функции митохондрий в нейронах головного мозга [4]. Наряду с этим инсулин модулирует процесс фосфорилирования тау-белка, важнейшего биомаркера развития болезни Альцгеймера (БА) и ряда других нейродегенеративных заболеваний [5]. Снижение уровня инсулина и ослабление сигнальных механизмов его действия в мозге приводит к наруше-

нию функциональной активности нейронов, снижает их выживаемость, нарушает нейро- и синаптогенез и энергетический статус нейронов.

Опираясь на данные исследований последних лет, можно предполагать, что дефицит инсулина и нарушение функциональной активности его сигнальной системы в мозге способствуют развитию как метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, так и нейродегенеративных заболеваний.

Нарушение действия инсулина в мозге может быть обусловлено несколькими причинами. Основной из них является дефицит гормона в ЦНС. Это может быть следствием: 1) дефицита инсулина в периферическом кровотоке; 2) ослабления опосредуемого рецепторами транспорта инсулина через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в условиях периферической инсулинорезистентности (ИР); 3) усиления его деградации в мозге под действием инсулиназы и других протеаз [6]. Другой причиной нарушений действия инсулина в ЦНС является центральная инсулинорезистентность (ИР), развивающаяся в результате ослабления активности компонентов инсулиновой сигнальной системы в нейронах — в первую очередь ИРец и сопряженных с ним субстратов инсулинового рецептора (IRS2-белков), а также повышения активности негативных регуляторов инсулиновой сигнальной системы. Наиболее важным из них является протеинфосфотириозинфосфатаза 1В (PTP1B), которая дефосфорилирует активированные формы ИРец и IRS2-белков. Третьей причиной является нарушение взаимодействия инсулиновой системы с другими сигнальными системами мозга, которые способны контролировать и модулировать инсулиновый сигналинг в ЦНС [6].

Одним из возможных путей коррекции подобных нарушений служит применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ), в результате чего концентрация гормона селективно повышается в ЦНС и вводимый гормон не оказывает заметного системного гипогликемического действия. Такой подход способен компенсировать дефицит инсулина в ЦНС в случае его недостаточности в структурах мозга или повысить концентрацию инсулина до уровня, достаточного для преодоления центральной ИР.

Историческая справка

Изучение терапевтического потенциала ИВИ началось в 1923 г., когда пытались разработать альтернативный способ введения инсулина с целью достижения устойчивого гипогликемического эффекта гормона [7]. Однако исследователи столкнулись с проблемой крайне низкой биодоступности ИВИ для периферических тканей, и дальнейшие работы в этом направлении были приостановлены.

Первые успехи в повышении биодоступности инсулина при интраназальном его введении были достиг-

нуты в 1978 г. в экспериментах на собаках; использовали различные сурфактанты и среды для повышения всасывания инсулина в носовых ходах [8]. Однако для достижения достаточно выраженного гипогликемического эффекта требовались дозы гормона, в 10–20 раз превышающие таковые при инъекционном способе введения инсулина. Применение различных усилителей адсорбции при интраназальном способе введения инсулина пациентам с СД 2-го типа [9, 10] сопровождалось сильным раздражением слизистой оболочки полости носа [11, 12], развитием ринита, повышением числа слизистых желез, очаговым истончением стратифицированного плоского эпителия и повышением титра аутоантител к инсулину [13].

В 1979 г. в мозге крыс были впервые обнаружены ИРец, что указывало на функционирование в ЦНС инсулиновой сигнальной системы [14]. Однако изучению центральных эффектов инсулина тогда еще не уделялось должного внимания. ИРец у крыс присутствуют во многих областях мозга; наибольшая их экспрессия регистрируется в обонятельной луковице, коре головного мозга и гипоталамусе. Согласно результатам радиоиммунного анализа, концентрация инсулина в мозге крыс составляет в среднем 28 нг/г, что примерно в 10 раз выше, чем в плазме крови. При этом распределение инсулина в структурах мозга крайне неравномерно; наибольшие концентрации отмечены в гипоталамусе и обонятельной луковице, а также в стволе мозга, где высока плотность ИРец. Важно отметить, что у крыс со стрептозотоциновой моделью мягкого СД (дефицит инсулина в крови) и у мышей линии ob/ob с выраженной ИР и гиперинсулинемией не было обнаружено существенных изменений количества ИРец в мозге. Это свидетельствует о сохранении чувствительности инсулиновой сигнальной системы мозга к инсулину в условиях значительных колебаний уровня гормона в периферическом кровотоке и подчеркивает важность этой системы для реализации функций инсулина как нейротрансмиттера, нейромодулятора и ауто-/паракринного регулятора в ЦНС. Сходные данные были получены в ходе исследований паттерна ИРец в структурах мозга у людей [3].

В 1975 г. было показано, что введение инсулина в желудочки мозга собак способствует усилению его секреции поджелудочной железой, что свидетельствует о регулирующем влиянии инсулина в ЦНС на продукцию инсулина на периферии и на глюкозный гомеостаз [15]. Позднее было показано, что данный эффект не реализуется при атропиновой блокаде нервной передачи через блуждающий нерв или ваготомии [16]. В 1980 г. было выявлено, что внутривенное и внутривентрикулярное введение инсулина увеличивает активность орнитиндекарбоксилазы (ОДС) во всех отделах мозгов новорожденных крыс [1]. В высоких дозах инсулин стимулировал активность ОДС в 5–8 раз, и этот эффект не зависел от концентрации

глюкозы в крови. Поскольку ОДС является маркером интенсивности роста и развития нейронов, эти данные доказывают важную роль инсулина (и, возможно, других пептидов инсулиновой группы, таких как ИФР-1 и релаксин) в регуляции развития и функционирования мозга.

В настоящее время доказано, что инсулин в ЦНС регулирует пищевое поведение, массу тела, энергетический баланс, глюкозный и липидный гомеостаз, функции эндокринной системы [17, 18]. При длительном внутрижелудочковом введении инсулин дозозависимо уменьшает потребление пищи и массу тела, не влияя на гликемический статус [19]. Выяснилось также, что ИВИ восстанавливает нарушенные функции ЦНС, в частности при БА.

Исследования механизмов и мишеней действия инсулина в мозге в течение многих лет развиваются по двум основным направлениям. Первое включает изучение влияния ИВИ на когнитивные функции, нейропластичность, а второе — оценку влияния ИВИ на метаболические и гормональные показатели и энергетический обмен. Следует однако отметить, что эти направления тесно переплетаются, поскольку когнитивные функции играют важную роль в регуляции пищевого поведения, энергетического гомеостаза, функций эндокринной системы, вследствие чего их восстановление под влиянием ИВИ непосредственно сказывается на метаболических и гормональных показателях [20, 21].

Влияние ИВИ на когнитивные функции в норме и при болезни Альцгеймера

Предположение о влиянии инсулина на когнитивные функции у людей было впервые подтверждено исследованием на пациентах с БА [22]. Изначально это исследование имело целью уточнение результатов более ранних работ, в которых было показано улучшение памяти у пациентов с БА при повышении уровня глюкозы в крови. Так как гипергликемия увеличивает секрецию эндогенного инсулина, улучшение памяти могло быть связано с повышением концентрации именно инсулина [23]. Для подтверждения данной гипотезы были обследованы 23 пациента с БА и 14 лиц контрольной группы.

Все испытуемые в разные сроки были последовательно введены в различные метаболические состояния: 1) гиперинсулинемия в условиях эугликемии; 2) гипергликемия при уровне инсулина в плазме 57 пмоль/л, достигаемая путем инфузии глюкозы и аналога соматостатина — октреотида (150 мг/ч); 3) контроль с ведением изотонического раствора хлорида натрия (плацебо); 4) введение только одного октреотида (150 мг/ч). Было продемонстрировано улучшение памяти у пациентов с БА при гиперинсулинемии относительно плацебо ($p < 0,05$) и относительно гипергликемии ($p < 0,005$). При этом память не улучшалась в условиях гипергликемии при подавлении

эндогенной продукции инсулина. У здоровых лиц существенных изменений в отношении памяти или внимания при гиперинсулинемии и гипергликемии не отмечалось. Следует отметить, что ИВИ без усилителей абсорбции не предполагает попадания инсулина в периферический кровоток. Именно это отличие и обуславливает безопасность применения ИВИ для коррекции когнитивных нарушений, так как исключает возможность развития гипогликемического эффекта.

Существует прямой путь доставки различных веществ (ионов, небольших органических молекул, полипептидов, белков) через носовую полость в ЦНС. Так, интраназально введенные ионы кадмия [24, 25], алюминия [26] и ртути [27], цефалексин [28] и даже значительные по размеру белковые молекулы [29, 30] сравнительно легко проникают через ГЭБ в ЦНС. Центральное действие нейропептидов при их интраназальном введении выражено значительно больше, чем при их внутривенном введении [31]. Инсулин при интраназальном введении также легко преодолевает ГЭБ, на что указывают многочисленные данные о распределении ИВИ в различных структурах мозга.

ИВИ используется в виде аэрозоля с применением стандартных медицинских спрейеров с дозатором. Доза равномерно распределяется в оба носовых хода. В ряде исследований для введения инсулина пациентам с БА применяли универсальную систему интраназальной доставки лекарственных препаратов — ViaNase, однако этот способ заметно не влиял на результаты.

Первое применение ИВИ у людей было осуществлено только в 1999 г. Предполагалось, что ИВИ без усилителей абсорбции в силу его низкой биодоступности для периферической крови не окажет заметного влияния на уровень гликемии и позволит оценить влияние гормона непосредственно на функции ЦНС [32]. В двойном слепом исследовании принимали участие 18 здоровых мужчин в возрасте от 18 до 34 лет. Каждый испытуемый проходил два этапа исследований — на одном из них интраназально вводили инсулин в дозе 20 Ед каждые 15 мин в течение 1 ч, на другом этапе вводили плацебо. Как и ожидалось, в ходе исследования не было выявлено изменений концентрации глюкозы и инсулина в крови. Действие инсулина на ЦНС оценивалось с помощью метода вызванных потенциалов в ответ на звуковые стимулы с применением эксцентричной парадигмы. Данный метод позволяет регистрировать положительные отклонения вызываемых потенциалов (P3), считающихся индикаторами целенаправленной мозговой деятельности. У лиц, получавших ИВИ, отмечали статистически значимое снижение амплитуды отклонений P3, особенно во фронтальной области. Несмотря на низкую специфичность результатов, данное исследование впервые показало прямое дей-

ствии инсулина в ЦНС без влияния на уровень гликемии.

Отсутствие гипогликемического эффекта при использовании ИВИ открыло новые перспективы изучения его влияния на ЦНС. В 2003 г. было проведено специальное исследование безопасности ИВИ [33]. Испытуемые (9 мужчин, 11 женщин) в возрасте от 21 года до 43 лет получали последовательно плацебо или 60 Ед ИВИ в виде аэрозоля в течение 3 нед. В оба периода не было выявлено сколько-нибудь значимых различий в уровне гликемии. По данным риноскопии, не было раздражения слизистой полости носа, нарушений мукоцилиарного клиренса, проходимости дыхательных путей или сопротивления воздушному потоку. Некоторые испытуемые жаловались лишь на проходящее чувство покалывания в носу или неприятный запах. ИВИ не влиял на продукцию аутоантител к инсулину.

Положительное действие ИВИ на память и процессы обучения было подтверждено в исследованиях на животных [34–36] и у людей [37]. Улучшение памяти тесно ассоциировано с повышенной плотностью ИРец в лимбической и гиппокампальной областях мозга, ответственных за декларативную память [38, 39]. Это позволило предположить, что ИВИ восстанавливает функционирование нейронов гиппокампа и улучшает долгосрочную память. В 2004 г. было проведено исследование влияния ИВИ на когнитивные функции у 38 (24 мужчины, 14 женщин) здоровых добровольцев [40]. Испытуемым в течение 8 нед 4 раза в сутки интраназально вводили инсулин в дозе 40 Ед. Существенные отличия от контрольной группы по уровню гликемии отсутствовали. При этом в отличие от метаболических эффектов, для которых характерна гендерная специфичность [41–43], влияние ИВИ на когнитивные функции не зависело от пола испытуемых. Положительный эффект длительного применения ИВИ оказался специфичным для декларативной памяти. Помимо улучшения когнитивных функций, у испытуемых отмечали положительные изменения таких психологических показателей, как уверенность в себе, ощущение благополучия, уровни агрессии и депрессии. Различий во внимании, а также в недеklarативной памяти между основной и контрольной группами испытуемых выявлено не было [40].

Данные о роли инсулина в патогенезе БА и других нейродегенеративных заболеваний [44–46] позволили предположить, что в основе когнитивных нарушений могут лежать изменения функциональной активности инсулиновой сигнальной системы мозга, ассоциированные с периферической ИР. Действительно, у крыс линии Zucker с генетическим ожирением обнаружена тесная взаимосвязь между периферической ИР и снижением количества связанного с ИРец инсулина в капиллярах головного мозга [47]. ИВИ способен восполнять дефицит ин-

сулина в ЦНС, обусловленный нарушением опосредуемого рецепторами транспорта гормона через ГЭБ.

Известно, что у пациентов с БА часто отмечается периферическая ИР [44, 48]. Выявлены различия в индексах ИР и эффективности ИВИ в зависимости от генотипа *APOE-4* [49]. У пациентов с БА, которые не являлись гомозиготами по *APOE-ε4*, была обнаружена более выраженная периферическая ИР. Кроме того, пациенты без аллеля *APOE-ε4* демонстрировали более выраженное улучшение памяти и снижение уровней прекурсора амилоидного белка (APP) в ответ на периферическую гиперинсулинемию. В исследовании принимали участие 35 здоровых добровольцев и 26 пациентов с умеренными когнитивными нарушениями или подтвержденным диагнозом БА. Каждому исследуемому в случайном порядке в разные дни интраназально вводили инсулин в дозе 20 и 40 Ед или плацебо. Когнитивный статус оценивали по словесной декларативной памяти (воспроизведение истории и списка слов с выборочным напоминанием), визуальной краткосрочной памяти (Self-Ordered Pointing Task) и избирательному вниманию (тест Струпа). Однократное применение ИВИ в дозах 20 и 40 Ед улучшало декларативную память, особенно у пациентов, отрицательных по аллелю *APOE-ε4*. Необходимо отметить, что ни в одной из исследуемых групп ИВИ не влиял на концентрацию инсулина или глюкозы в плазме.

По мере накопления данных о положительном влиянии ИВИ на когнитивные функции и маркеры БА (бета-амилоид α - β -42 и тау-белок) возник вопрос о рациональном режиме дозирования ИВИ и о том, имеется ли значимая разница в эффектах различных препаратов инсулина при их интраназальном введении. В 2007 г. было показано, что аналог человеческого инсулина аспарт в сравнении с человеческим генно-инженерным инсулином более выражено улучшает декларативную память после 8 нед применения [50]. Одним из возможных объяснений разной эффективности препаратов является способность человеческого инсулина образовывать ди-, тетра- и гексамерные комплексы [51], что может препятствовать проникновению гормона в ЦНС [52].

Для оптимизации применения ИВИ необходимо выяснить зависимость его влияния на когнитивные функции от дозы [53]. С этой целью обследовали пациентов, положительных или отрицательных по аллелю *APOE-ε4* [$\epsilon 4(+)$ и $\epsilon 4(-)$]. В разные дни 33 пациента с БА или умеренными когнитивными расстройствами и 59 здоровых добровольцев получали либо 4 различных дозы ИВИ — 10, 20, 40 или 60 Ед, либо плацебо. Когнитивное тестирование проводили через 15 мин после применения ИВИ. На фоне ИВИ отмечали значительное улучшение декларативной памяти в группе $\epsilon 4(-)$, причем максимальный положительный эффект достигался при использовании 20 Ед инсулина. Напротив, у группы $\epsilon 4(+)$ наблюдали относительное

снижение вербальной памяти. Влияние ИВИ на уровень β -амилоида (А β) в крови пациентов с БА и когнитивными нарушениями также зависело от генотипа *APOE- ϵ 4* [53]. Неожиданное снижение памяти у пациентов группы ϵ 4(+), возможно, связано с использованием сравнительно высоких доз ИВИ. Действительно, в более раннем исследовании улучшение памяти у пациентов группы ϵ 4(+) регистрировалось при внутривенном введении очень низких доз инсулина [54]. В эпидемиологических исследованиях установлена взаимосвязь между БА и периферической ИР, наиболее выраженная в группе ϵ 4(-) [55, 56]. Тем не менее вопрос о роли аллеля *APOE- ϵ 4* в реализации эффекта инсулина в ЦНС до настоящего времени остается нерешенным.

Широкий спектр положительных эффектов инсулина в ЦНС, в том числе его синаптогенное действие [57], модулирующее влияние на уровень А β , а также защиту синапсов от токсического воздействия А β -олигомеров [57, 58], явился стимулом для разработки схемы применения ИВИ при БА [59]. В исследовании S. Craft и соавт. [60] принимали участие 104 пациента, из которых 64 имели умеренный когнитивный дефицит и 40 — умеренные проявления БА. Четырехмесячная терапия ИВИ (суточная доза — 20 Ед) улучшала декларативную память. Обе используемые дозы ИВИ (20 и 40 Ед) способствовали сохранению способности к самообслуживанию, а также базовых когнитивных функций, оцениваемых по шкале ADAS-cog для более молодых участников исследования и функциональных способностей по шкале ADAS-ADL для пациентов с длительно текущей БА ($p < 0,05$). Более высокая концентрация амилоидного пептида А β -42 в спинномозговой жидкости, а также уменьшение соотношения тау-белок/А β -42 ассоциировались с лучшими эффектами ИВИ в отношении декларативной памяти и ежедневных функциональных способностей (шкала ADAS-ADL).

ИВИ в суточной дозе 20 Ед положительно влиял на декларативную память как у мужчин, так и у женщин. Однако при использовании 40 Ед/сут положительная динамика отмечалась только у мужчин. Для дозы 40 Ед/сут мужчины группы ϵ 4(-) демонстрировали улучшение, тогда как у женщин отмечалось относительное ухудшение когнитивных функций. Авторы связывают этот феномен не с отрицательным действием ИВИ, а с естественным прогрессированием когнитивных нарушений на фоне БА. Все пациенты группы ϵ 4(+) оставались когнитивно стабильными [61].

Одна из гипотез, объясняющих различия в действии ИВИ у мужчин и женщин, предложена M. Jensen и соавт. [62], которые показали, что клиренс инсулина у женщин выше, чем у мужчин. Это согласуется с эпидемиологическими данными, согласно которым риски нарушения толерантности к глюкозе и СД у мужчин выше, чем у женщин, хотя послед-

ние чаще страдают ожирением [63]. Мужчины более чувствительны и к когнитивным последствиям периферической ИР. Так, в эпидемиологическом исследовании у мужчин была выявлена более четкая взаимосвязь между гиперинсулинемией и когнитивными нарушениями, чем у женщин [64]. Если мужчины более чувствительны к отрицательным когнитивным последствиям нарушений инсулиновой системы в мозге, то и эффективность терапевтического применения ИВИ у них должна оказаться выше, чем у женщин.

В январе 2013 г. началось крупное мультицентровое исследование SNIFF (The Study of Nasal Insulin in the Fight Against Forgetfulness; <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/clinical-trials/study-nasal-insulin-fight-forgetfulness-sniff>). В нем всесторонне рассматривается новый подход к лечению БА с использованием ИВИ, который протестировал высокую эффективность в краткосрочных клинических испытаниях. Исследование предполагает выявление механизмов, посредством которых ИВИ оказывает свои положительные эффекты в ЦНС. В частности, будут изучаться ключевые биомаркеры в цереброспинальной жидкости пациентов с БА. Результаты должны иметь важное клиническое и научное значение. Еще одним важным аспектом данного исследования является выяснение влияния пола пациента, а также наличия аллеля *APOE- ϵ 4* на эффективность и отдаленные последствия применения ИВИ при БА.

Перспективы применения интраназального введения инсулина для коррекции когнитивных дисфункций при сахарном диабете

Первое клиническое исследование по оценке эффективности ИВИ при СД было осуществлено в 2013 г. Оценивалось влияние однократного применения ИВИ на когнитивные функции у пациентов с СД 2-го типа [65]. Как и ожидалось, ИВИ хорошо переносился и существенно не влиял на показатели гликемии. Исходно пациенты с СД 2-го типа имели худшие показатели декларативной памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций, чем здоровые лица. Применение ИВИ улучшало декларативную память и беглость речи у всех испытуемых. В обеих группах улучшение когнитивных характеристик было связано с вазодилатацией в бассейне средней мозговой артерии, в частности в пределах правой островковой коры. Все анатомические и функциональные исследования проводились на высокопольном магнитно-резонансном томографе (MPT) SignaHDxt 3.0T [65].

Дальнейшие исследования действия ИВИ при СД 2-го типа были сконцентрированы на состоянии сети пассивного режима работы мозга (default mode network, DMN), нейрональной сети, активной в период пассивного бодрствования, которая включает в себя многочисленные области мозга, связан-

ные с когнитивными функциями, в том числе с речью и памятью [66]. Для оценки коннективности различных отделов DMN была использована методика функциональной МРТ покоя [67]. У пожилых людей с СД 2-го типа отмечается ухудшение функциональной связи этих областей мозга, а аномальная связь между нейронами может предшествовать клиническим проявлениям атрофии вещества головного мозга и когнитивным нарушениям [68–70]. После интраназального введения 40 Ед инсулина пациенты с СД демонстрировали повышение коннективности между гиппокампом и срединной лобной корой, чего не наблюдалось при введении плацебо. При использовании плацебо пациенты с СД 2-го типа имели более низкую коннективность по сравнению с контрольной группой, однако после применения ИВИ эти показатели сравнялись.

В последние годы в лаборатории молекулярной эндокринологии ИЭФБ РАН (зав. лаб. — д.б.н. А.О. Шпаков) было показано, что лечение ИВИ крыс с неонатальным СД 2-го типа приводило к улучшению их когнитивных способностей, существенно сниженных при диабете [71, 72]. Показатели долговременной пространственной памяти у животных оценивали с помощью водного теста Морриса. У крыс, леченных ИВИ, время на поиск платформы было существенно меньше, чем у животных, оставленных без лечения. Применение ИВИ улучшало по-

казатели пространственной памяти и способность к обучению и у крыс контрольной группы.

Заключение

В последние годы получены многочисленные данные о функции инсулина в ЦНС, а также о роли нарушения этих функций в этиологии и патогенезе нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств. Учитывая терапевтическую эффективность ИВИ при когнитивных нарушениях у пациентов с БА, представляется перспективным применение ИВИ для коррекции подобных нарушений и при СД. Значительный интерес представляют также метаболические последствия использования ИВИ при СД.

Дополнительная информация

Источник финансирования: поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовой поддержке госзадания ФАНО России № АААА-А18-118012290427-7.

Конфликт интересов: все авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: концепция, анализ литературы, написание текста, редактирование текста — Суркова Е.В.; анализ литературы, написание текста — Деркач К.В.; анализ литературы, написание текста, редактирование текста — Беспалов А.И., Шпаков А.О. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Roger LJ, Fellows RE. Stimulation of ornithine decarboxylase activity by insulin in developing rat brain. *Endocrinology*. 1980;106(2):619-625. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-106-2-619>
- De La Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *Bmb Rep*. 2009;42(8):475-481. doi: <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2009.42.8.475>
- Hopkins DFC, Williams G. Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabet Med*. 1997;14(12):1044-1050. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199712\)14:12<1044::aid-dia508>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199712)14:12<1044::aid-dia508>3.0.co;2-f)
- Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. *J Aging Res*. 2012;2012:384017. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/384017>
- Sergeant N, Delacourte A, Buee L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739(2-3):179-197. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.06.020>
- Шпаков А.О., Деркач К.В. *Гормональные системы мозга и сахарный диабет 2-го типа*. — СПб.: Издательство Политехнического университета, 2015. [Shpakov AO, Derkach KV. *Gormonal'nye Sistemy Mozga I Sakharный Diabet 2-Go Tipa*. Saint-Petersburg: Izdatel'stvo Politekhnikeskogo Universiteta; 2015. (In Russ.)].
- Gizurason S, Bechgaard E. Intranasal administration of insulin to humans. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991;12(2):71-84. doi: [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(91\)90083-p](https://doi.org/10.1016/0168-8227(91)90083-p)
- Hirai S, Ikenaga T, Matsuzawa T. Nasal absorption of insulin in dogs. *Diabetes*. 1978;27(3):296-299. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.27.3.296>
- Frauman AG, Jerums G, Louis WJ. Effects of intranasal insulin in non-obese type II diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 1987;3(4):197-202. doi: [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(87\)80039-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(87)80039-6)
- Moses AC, Flier JS, Gordon GS, et al. Transnasal insulin delivery-structure-function studies of absorption enhancing adjuvants. *Clin Res*. 1984;32(2):A245.
- Drejer K, Vaag A, Bech K, et al. Pharmacokinetics of intranasally administered insulin with phospholipids as absorption enhancers. *Diabetologia*. 1990;53(Suppl 1):A61.
- Silver RD, Moses AC, Carey MC, Flier JS. Insulin-bile salt nasal aerosol markedly reduces postprandial glycemic excursion in diabetics. *Diabetes*. 1984;33(Suppl 1):75a.
- Pontiroli AE, Alberetto M, Pajetta E, et al. Human insulin plus sodium glycocholate in a nasal spray formulation: improved bioavailability and effectiveness in normal subjects. *Diabetes Metab*. 1987;13(4):441-443.
- Havrankova J, Brownstein M, Roth J. Insulin and insulin receptors in rodent brain. *Diabetologia*. 1981;20(suppl 1):268-273. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00254492>
- Chen M, Woods SC, Porte D. Effect of cerebral intraventricular insulin on pancreatic insulin secretion in the dog. *Diabetes*. 1975;24(10):910-914. doi: <https://doi.org/10.2337/diab.24.10.910>

16. Chowers I, Lavy S, Halpern L. Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs. *Exp Neurol*. 1966;14(3):383-389. doi: [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(66\)90122-1](https://doi.org/10.1016/0014-4886(66)90122-1)
17. Figlewicz DP. Adiposity signals and food reward: expanding the CNS roles of insulin and leptin. *Am j physiol regul integr comp physiol*. 2003;284(4):r882-r892. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00602.2002>
18. Porte D, Baskin DG, Schwartz MW. Leptin and insulin action in the central nervous system. *Nutr Rev*. 2002;60(suppl_10):s20-s29. doi: <https://doi.org/10.1301/002966402320634797>
19. Brief DJ, Davis JD. Reduction of food intake and body weight by chronic intraventricular insulin infusion. *Brain Res Bull*. 1984;12(5):571-575. doi: [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90174-6](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90174-6)
20. Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron*. 2011;69(4):664-679. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.016>
21. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(1):37-46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
22. 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. doi: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.12.1135>
23. Craft S, Newcomer J, Kanne S, et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 1996;17(1):123-130. doi: [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02002-0](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02002-0)
24. Evans J, Hastings L. Accumulation of CD(II) in the CNS depending on the route of administration: intraperitoneal, intratracheal, or intranasal. *Toxicol Sci*. 1992;19(2):275-278. doi: <https://doi.org/10.1093/toxsci/19.2.275>
25. Hastings L, Evans JE. Olfactory primary neurons as a route of entry for toxic agents into the CNS. *Neurotoxicology*. 1991;12(4):707-714.
26. Perl D, Good P. Uptake of aluminium into central nervous system along nasal-olfactory pathways. *Lancet*. 1987;329(8540):1028. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)92288-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)92288-4)
27. Störtebecker P. Mercury poisoning from dental amalgam through a direct nose-brain transport. *Lancet*. 1989;333(8648):1207. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)92789-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)92789-x)
28. Sakane T, Akizuki M, Yoshida M, et al. Transport of cephalixin to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity. *J Pharm Pharmacol*. 1991;43(6):449-451. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1991.tb03510.x>
29. Balin BJ, Broadwell RD, Salcman M, El-Kalliny M. Avenues for entry of peripherally administered protein to the central nervous system in mouse, rat, and squirrel monkey. *J Comp Neurol*. 1986;251(2):260-280. doi: <https://doi.org/10.1002/cne.902510209>
30. Baker H, Spencer RF. Transneuronal transport of peroxidase-conjugated wheat germ agglutinin (WGA-HRP) from the olfactory epithelium to the brain of the adult rat. *Exp Brain Res*. 1986;63(3):461-473. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00237470>
31. Pietrowsky R, Born J, Kern W, Fehm HL. Functional evidence for a transmission of peptides along the olfactory systems into the brain in healthy humans. In: Krisch B, Mentlein R, editors. *The peptide-genic neuron. Advances in life sciences*. Basel: Birkhäuser Basel, 1996. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-0348-9010-6_32
32. Kern W, Born J, Schreiber H, Fehm HL. Central nervous system effects of intranasally administered insulin during euglycemia in men. *Diabetes*. 1999;48(3):557-563. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.48.3.557>
33. Kupila A, Sipilä J, Keskinen P, et al. Intranasally administered insulin intended for prevention of type 1 diabetes—a safety study in healthy adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(5):415-420. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.397>
34. Kopf SR, Baratti CM. Effects of posttraining administration of insulin on retention of a habituation response in mice: participation of a central cholinergic mechanism. *Neurobiol Learn Mem*. 1999;71(1):50-61. doi: <https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3831>
35. Kopf SR, Boccia MM, Baratti CM. AF-DX 116, a presynaptic muscarinic receptor antagonist, potentiates the effects of glucose and reverses the effects of insulin on memory. *Neurobiol Learn Mem*. 1998;70(3):305-313. doi: <https://doi.org/10.1006/nlme.1998.3855>
36. Park C, Seeley R, Craft S, Woods S. Intracerebroventricular insulin enhances memory in a passive-avoidance task. *Physiol Behav*. 2000;68(4):509-514. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(99\)00220-6](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00220-6)
37. Kern W, Peters A, Fruehwald-Schultes B, et al. Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology*. 2001;74(4):270-280. doi: <https://doi.org/10.1159/000054694>
38. Unger J, Livingston J, Moss A. Insulin receptors in the central nervous system: localization, signalling mechanisms and functional aspects. *Prog Neurobiol*. 1991;36(5):343-362. doi: [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90015-s](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90015-s)
39. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci*. 1998;112(5):1199-1208. doi: <https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.5.1199>
40. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1326-1334. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.003>
41. Hallschmid M, Benedict C, Schultes B, et al. Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes*. 2004;53(11):3024-3029. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.3024>
42. Clegg DJ, Riedy CA, Smith KAB, et al. Differential sensitivity to central leptin and insulin in male and female rats. *Diabetes*. 2003;52(3):682-687. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.3.682>
43. Clegg DJ, Bbrown LM, Woods SC, Benoit SC. Gonadal hormones determine sensitivity to central leptin and insulin. *Diabetes*. 2006;55(4):978-987. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1339>
44. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, 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):164-168. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>
45. Craft S, Stennis Watson G. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004;3(3):169-178. doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(04\)00681-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(04)00681-7)
46. Frolich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, et al. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4-5):423-438. doi: <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
47. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, et al. Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides*. 1990;11(3):467-472. doi: [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(90\)90044-6](https://doi.org/10.1016/0196-9781(90)90044-6)
48. Craft S, Asthana S, Schellenberg G, et al. Insulin metabolism in alzheimer's disease differs according to apolipoprotein e genotype and gender. *Neuroendocrinology*. 1999;70(2):146-152. doi: <https://doi.org/10.1159/000054469>

49. Craft S, Asthana S, Schellenberg G, et al. Insulin effects on glucose metabolism, memory, and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease differ according to apolipoprotein E genotype. *Ann NY Acad Sci.* 2000;903(1 vascular fact):222-228. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06371.x>
50. Benedict C, Hallschmid M, Schmitz K, et al. Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(1):239-243. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301193>
51. Kang S, Creagh FM, Peters JR, et al. Comparison of subcutaneous soluble human insulin and insulin analogues (aspb9, glub27; aspb10; aspb28) on meal-related plasma glucose excursions in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 1991;14(7):571-577. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.14.7.571>
52. Brange J, Volund A. Insulin analogs with improved pharmacokinetic profiles. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999;35(2-3):307-335. doi: [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(98\)00079-9](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(98)00079-9)
53. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid- β in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis.* 2008;13(3):323-331. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2008-13309>
54. Craft S, Asthana S, Cook DG, et al. Insulin dose-response effects on memory and plasma amyloid precursor protein in Alzheimer's disease: interactions with apolipoprotein e genotype. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28(6):809-822. doi: [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00087-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00087-2)
55. Akomolafe A, Beiser A, Meigs JB, et al. Diabetes mellitus and risk of developing alzheimer disease: results from the framingham study. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1551-1555. doi: <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1551>
56. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of apolipoprotein e4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ.* 1997;315(7115):1045-1049. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7115.1045>
57. Chiu SL, Chen CM, Cline HT. Insulin receptor signaling regulates synapse number, dendritic plasticity, and circuit function in vivo. *Neuron.* 2008;58(5):708-719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.014>
58. De felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, et al. Protection of synapses against alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of a beta oligomers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(6):1971-1976. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0809158106>
59. Lee CC, Kuo YM, Huang CC, Hsu KS. Insulin rescues amyloid beta-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *Neurobiol aging.* 2009;30(3):377-387. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.014>
60. 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>
61. Claxton A, Baker LD, Wilkinson CW, et al. Sex and APOE genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;35(4):789-797. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-122308>
62. Jensen MD, Nielsen S, Gupta N, et al. Insulin clearance is different in men and women. *Metabolism.* 2012;61(4):525-530. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.08.009>
63. Vistisen D, Witte DR, Tabak AG, et al. Sex differences in glucose and insulin trajectories prior to diabetes diagnosis: the whitehall II study. *Acta Diabetol.* 2014;51(2):315-319. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-012-0429-7>
64. Cholerton B, Baker LD, Trittschuh EH, et al. Insulin and sex interactions in older adults with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):401-410. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120202>
65. Novak V, Milberg W, Hao Y, et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(3):751-759. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1672>
66. Zhang H, Hao Y, Manor B, et al. Intranasal insulin enhanced resting-state functional connectivity of hippocampal regions in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2015;64(3):1025-1034. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1000>
67. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2013. — Т. 7. — №4. — С. 39-44. [Seliverstova EV, Seliverstov YuA, Konovalev RN, Illarioshkin SN. Resting-state FMRI: new possibilities for studying physiology and pathology of the brain. *Annaly Klinicheskoy i Eksperimental'noy Nevrologii.* 2013;7(4):39-44. (In Russ.)].
68. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012;61(9):2375-2379. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1669>
69. Chen YC, Jiao Y, Cui Y, et al. Aberrant brain functional connectivity related to insulin resistance in type 2 diabetes: a resting-state fmri study. *Diabetes care.* 2014;37(6):1689-1696. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-2127>
70. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014;63(2):728-738. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1219>
71. Чистякова О.В., Бондарева В.М., Шипилов В.Н., и др. Интраназальное введение инсулина устраняет дефицит долговременной пространственной памяти у крыс с неонатальным сахарным диабетом. // *Доклады Академии наук.* — 2011. — Т. 440. — №2. — С. 275-278. [Chistyakova OV, Bondareva VM, Shipilov VN, et al. Intranasal administration of insulin eliminates the deficit of long-term spatial memory in rats with neonatal diabetes mellitus. *Dokl Akad Nauk.* 2011;440(2):275-278. (In Russ.)].
72. Chistyakova OV, Bondareva VM, Shipilov VN, et al. A positive effect of intranasal insulin on spatial memory in rats with neonatal diabetes mellitus. *Endocrinology studies.* 2011;1(2):16. doi: <https://doi.org/10.4081/es.2011.e16>

Рукопись получена: 02.07.18

Одобрена к публикации: 08.11.18

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Беспалов Алексей Игоревич** [Alexey I. Bespalov, MD]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11. [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; SPIN-код: 9466-2528; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1584-5690>; e-mail: fingerless@mail.ru

Шпаков Александр Олегович, д.б.н. [Alexander O. Shpakov, PhD]; e-mail: alex_shpakov@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4293-3162>; SPIN-код: 6335-8311

Деркач Кира Викторовна, к.б.н. [Kira V. Derkach, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6555-9540>; SPIN-код: 6925-1558; e-mail: derkach_kira@list.ru

Суркова Елена Викторовна, д.м.н. [Elena V. Surkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/00000-0002-3973-7638>; SPIN-код: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Суркова Е.В., Деркач К.В., Беспалов А.И., Шпаков А.О. Перспективы применения интраназально вводимого инсулина для коррекции когнитивных нарушений, в том числе при сахарном диабете. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №1. — С. 57-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9755>

TO CITE THIS ARTICLE:

Surkova EV, Derkach KV, Bespalov AI, Shpakov AO. Prospects of intranasal insulin for correction of cognitive impairments, in particular those associated with diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(1):57-65. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9755>