

РОЛЬ МЕТФОРМІНУ У ЦЕНТРАЛЬНІЙ ТА ПЕРИФЕРИЧНІЙ НЕРВОВІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ*

Жердьова Н. М.¹, Степура О. А.¹, Древицька Т. І.², Костицька І. М.³

¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна;

² Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна;

³ Івано-Франківський національний медичний університет,

м. Івано-Франківськ, Україна

nadejda05.1977@gmail.com

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) класично визнана ускладненням цукрового діабету (ЦД) з факторами ризику включно з тривалістю діабету та незадовільним контролем глікемії [1, 2]. Поширеність периферичної нейропатії за оцінками становить від 6% до 51% серед дорослих з ЦД залежно від віку, тривалості діабету, контролю рівня глюкози та типу діабету [3]. Проте накопичені дані свідчать, що поширеність периферичної нейропатії помітно підвищується на момент встановлення діагнозу ЦД, причому оцінки варіюються від 11,5 до 48% у популяційних обсерваційних дослідженнях [4]. Так, у дослідженні PROMISE (Prospective Metabolism and Islet Cell Evaluation) розповсюдженість ДПН становила 29%, 49% та 50% для нормоглікемії, переддіабету та вперше виявленого діабету. Додатково прогресування порушення толерантності до глюкози протягом наступних 3 років є предиктором високого ризику розвитку периферичної

нейропатії ($p = 0,007$) та дисфункції нервів ($p = 0,002$) [5]. Незважаючи на здатність аксонів у периферичних нервах до регенерації, відновлення, як правило, дуже повільне [6]. Клітинні зміни, які відбуваються після ушкодження, часто заважають регенерації аксона протягом тривалого часу, необхідного для реіннервації органів-мішеней. Нейротрофіни з'явилися як важливий модулятор регенерації аксонів, зокрема нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF), фактор росту нервів (NGF), нейротрофін 3 (NT3) і нейротрофін 4/5 (NT4/5). У дорослому віці BDNF бере участь у синаптичній пластичності, довгостроковому потенціюванні навчання та пам'яті, а також у нейрогенезі та регенерації гіпокампу [7, 8]. У периферичних нервах BDNF синтезується мотонейронами і клітинами Шванна [9]. мРНК BDNF можна знайти на низьких рівнях у сідничному нерві. За нормальних умов глюкоза переноситься через клітинні мембрани та тканинні бар'єри за допомо-

* Роботу виконано за власної ініціативи авторів.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 05.03.2023.

гою специфічного транспортного процесу із залученням представників двох різних класів транспортерів глюкози, а саме, натрій-незалежних (GLUT) і натрій-залежних (SGLT), кожен з різними кінетичними властивостями. Надходження поживних речовин, в тому числі і з запасів вуглеводів (глікогену) у ЦНС, значною мірою залежить від експресії транспортерів. Запас глікогену відбувається переважно в астроцитах. Останні данні вказують на те, що лактат, вироблений астроцитами, є одним з ключових субстратів, що використовується іншими нейронними клітинами. Важливим фактом є те, що для продукції лактату астроцитами необхідно надходження глюкози через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) за допомогою транспортерів [10, 11]. Клінічні дослідження показали зниження глюкозного метаболізму головного мозку у пацієнтів з ЦД.

GLUT1 є ключовим регулятором транспорту глюкози в головний мозок через ГЕБ та підтримання гомеостазу ЦНС. Порушення транспорту глюкози у головний мозок у пацієнтів із ЦД можуть призвести до порушення когнітивних функцій та декомпенсації захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 38 пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу (40 жінок та 17 чоловіків) та 10 осіб контрольної групи. Критерієм включення було: вік старше 40 років, вперше виявлений ЦД 2 типу, відсутність в анамнезі прийому будь яких цукрознижувальних препаратів. Збережена можливість спілкуватись та розуміти завдання, вміння читати та писати українською або російською мовами, підписана форма інформованої згоди пацієнта. Критерії виключення: наявність іншого типу цукрового діабету, наявність депресії, інсульту в анамнезі, черепно-мозкової травми в анамнезі, алкогольна залежність, професійні захворювання, які б могли мати вплив на дослідження. Дослідження проводились відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину та чинного законодавства України.

Однією з багатьох причин розвитку нейропатії вважається інсулінорезистентність. Так, у Корейському 6-річному дослідженні виявили вплив інсулінорезистентності на розвиток нейропатії навіть за умов нормального рівня глікемії натще [12]. Тому при вирішенні тактики профілактики та лікування розвитку периферичної та центральної нейропатії необхідно брати до уваги можливість впливу на чинники ризику. Метформін, відповідно, протидіє цим ефектам шляхом активації АМПК та інгібування сигналів трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ у білій жировій тканині [13]. Нещодавнє дослідження показало, що метформін зменшує хронічну тактильну алодинію, спричинену фруктозою (модель інсулінорезистентності). Більше того, те ж дослідження демонструє, що метформін зменшує АТФ3 (маркер ушкодження нерву). Тому **метою** нашого дослідження було вивчити частоту виявлення діабетичної периферичної нейропатії та когнітивних порушень у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу та оцінити вплив метформіну на центральну та периферичну нервову регенерацію шляхом визначення рівня мРНК гену транспортера SLC2A1 та гену BDNF.

Всі пацієнти отримували у якості цукрознижувальної терапії метформін, який був представлений двома варіантами цієї групи: глюкофаж XR (Merck) та діаформін SR (Фармак). Перед початком дослідження та через 3 місяці оцінювали наявність нейропатії, стан когнітивних функцій, рівень мРНК гену транспортера SLC2A1 та гену BDNF.

Оцінку когнітивних функцій проводили зранку. Перед початком дослідження пацієнтам визначали рівень глікемії. Порушення когнітивних проявів до лікування та через 3 місяці виявляли за допомогою наступних методів: RAVLT (3 частини): безпосереднє відтворення (частина 1–5), відстрочене відтворення, функція розпізнавання; TMT (частина А та В); DSFB; VFT (частина тварини); DSST 120 с; SCT (частина 1–3).

Дані були проаналізовані за допомогою програми SPSS, версія 25. Описову статистику проведено для отримання демографіч-

них даних. Демографічні дані представлені як середнє значення \pm стандартна похибка чи відсотки. У зв'язку з тим, що всі тести мали різні величини виміру, а саме, перцентилі, або бали, кожен тест трансформували у Z-шкалу з подальшою трансформацією для отримання результатів у 3 домени когнітивних функцій: пам'яті, швидкості обробки інформації та виконавчих функцій. Для визначення наявності периферичної нейропатії використовували шкалу Торонто. Загальну лінійну модель (UNIANOVA) використовували для порівняння показників груп. Також для порівняння даних між групами використовували T-критерій. Різниця вважалась статистично значущою при $p < 0,05$.

Виділення РНК.

Для виділення загальної РНК і мікроРНК використовували набір «TRIzol™ Reagent» (ThermoFisher Scientific, США) згідно з інструкцією. Визначення концентрації загальної РНК проводили з використанням спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США).

Зворотня транскрипція.

Для проведення реакції зворотної транскрипції загальної РНК використовували

TaqMan® Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems®, США).

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) у реальному часі.

Детекцію результатів у режимі реального часу проводили за допомогою ампліфікатору 7500 Real-Time PCR Systems Applied Biosystems (Applied Biosystems, США) з використанням суміші реагентів Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, США). Використовували наступний температурний режим для ПЛР-реакції: активація ДНК-полімерази AmpliTaq Gold при температурі 50°C протягом 2 хв, первинна денатурація 95°C 10 хв, денатурація 15 сек, 60°C – 60 сек аннелінг праймерів та елонгація, етапи повторювалися 40 циклів. Для визначення кількості мРНК гену в реальному часі були використані праймери TaqMan® Assays.

Рівень експресії мРНК гену транспортеру SLC2A1 та гену BDNF визначали щодо загального рівня експресії. Відносні рівні мРНК гену SLC2A1 та гену BDNF розраховували кількісно з допомогою методу дельта-Ст.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, пацієнти з вперше виявленим ЦД 2 типу мають вірогідно вищі показники індексу маси тіла (ІМТ),

рівня глікемії натще, нижчі рівні експресії BDNF та SLC2A1 відносно контрольної групи.

Таблиця 1

Характеристики пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу (n = 38) та контрольної групи (n = 10)

Показник	Хворі на ЦД 2 типу до лікування	Хворі на ЦД 2 типу через 3 місяці лікування метформіном	Контрольна група
Вік, роки	59,76 \pm 1,67	—	62,80 \pm 2,12
Стать (жіноча/чоловіча)	29/9	29/9	8/2
Індекс маси тіла, кг/м ²	34,27 \pm 0,97	32,91 \pm 0,84	29,49 \pm 0,98*
Глікемія плазми крові натще, ммоль/л	9,26 \pm 0,44	6,65 \pm 0,23*	5,32 \pm 0,18*
Глікований гемоглобін, %	8,12 \pm 0,22	6,63 \pm 0,14*	—
BDNF, Од	11,08 \pm 3,47	118,92 \pm 54,10*	20,80 \pm 9,63
SLC2A1, Од	0,42 \pm 0,06	1,20 \pm 0,30*	1,13 \pm 0,36*

Примітка:

* $p \leq 0,05$ порівняно з хворими на ЦД 2 типу до лікування.

Під час обстеження стану когнітивних функцій визначили, що порушення функції пам'яті встановлено у 26,3% пацієнтів з вперше виявленим ЦД, порушення швидкості обробки інформації — у 97,4%, виконавчі здібності знижено у 57,9% обстежених осіб. За шкалою Торонто наявність периферичної діабетичної нейропатії виявлено у 68,5% пацієнтів, з них 23,7% мали легкий ступінь ДПН, 21,1% — середньої важкості та 23,7% — важку форму ДПН. Через 3 місяці після призначення метформіну вірогідно знизився рівень глікемії натщесерце, а глікований гемоглобін дійшов до цільового рівня згідно рекомендаціям — нижче 7,0%.

Як видно з рисунка 1, після 3-місячного курсу лікування метформіном стан пам'яті у хворих повністю нормалізувався, нормальний стан виконавчих здібностей діагностували у 77,8% осіб, швидкість обробки інформації на рівні нормальних показників діагностували у 8,3%. Що стосується ДПН, то через 3 місяці вдвічі збільшився відсоток осіб з відсутністю ДПН. Важка та середньої важкості форми ДПН зменшились до 5,6% (рис. 2). Даний позитивний ефект на зниження проявів ДПН та нормалізацію когнітивного стану пацієнтів може бути результатом підвищення модулятора

регенерації аксонів, зокрема BDNF, який приймає участь у синаптичній пластичності, довгостроковому потенціюванні навчання та пам'яті. Як видно з таблиці 2, функція пам'яті та виконавчих здібностей вірогідно покращилися, в той час як зміна швидкості обробки інформації не досягла вірогідних значень. Зменшенню когнітивного дефіциту також сприяло вірогідне збільшення SLC2A1, бо він є ключовим регулятором транспорту глюкози в головний мозок через ГЕБ та підтримання гомеостазу ЦНС (див. табл. 1).

Відомо, що дані, які ми отримуємо з клінічних багатоцентрових досліджень, отримані на оригінальних препаратах. Інколи проводять дослідження з фармакокінетики окремих генериків у порівнянні з оригінальними препаратами. Але постає питання, чи мають вони такі ж додаткові плейотропні ефекти? З цієї метою ми розділили групу метформіну на 2 підгрупи: ті, що отримували глюкофаж XR, або діаформін SR. До лікування групи не відрізнялися між собою за оціненими показниками (табл. 3). Після лікування в обох групах вірогідно знизився глікований гемоглобін, глікемія натще, показники нейропатії за шкалою Торонто. В групі глюкофажу XR покращилися показники функції пам'яті,

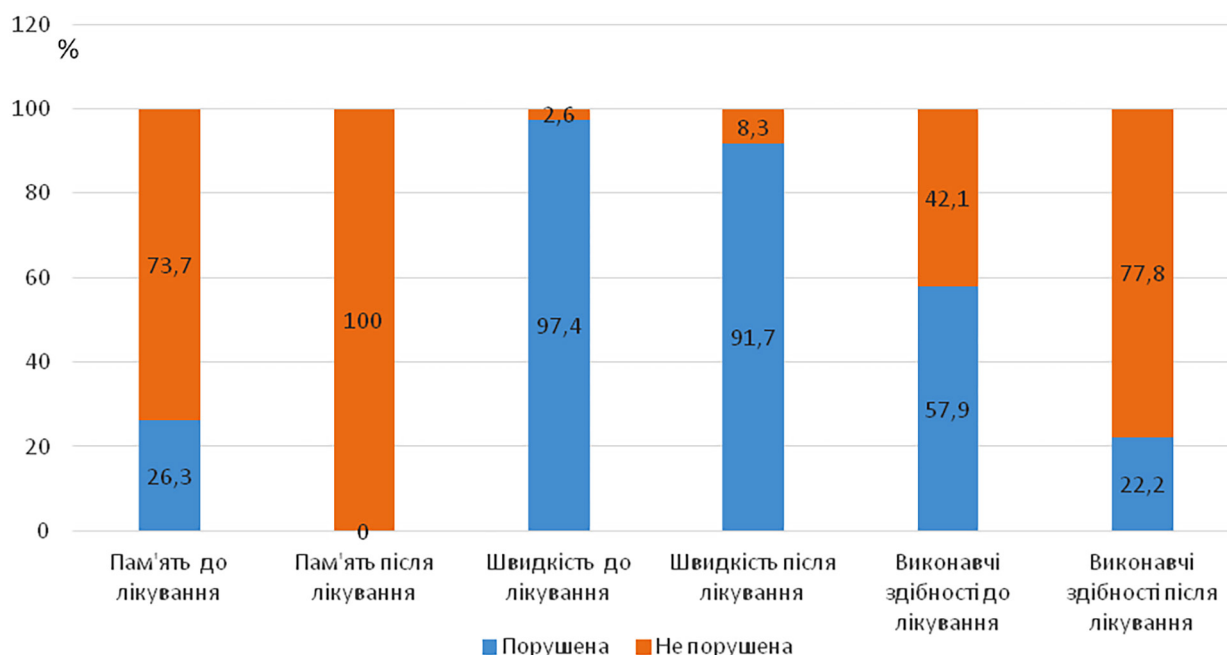


Рис. 1. Відсоток виявлення когнітивних порушень за даними нейропсихологічних тестів у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу до лікування та після лікування



Рис. 2. Відсоток виявлення діабетичної периферичної нейропатії залежно від ступеня важкості за шкалою Торонто у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу до лікування (А) та після лікування метформіном (Б)

Таблиця 2

Стан когнітивних функцій у пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу після 3 місяців лікування метформіном (Z-шкала)

Показник	До лікування (n = 38)	Після лікування (n = 38)	P
Пам'ять	-0,11 ± 0,11	0,37 ± 0,15	0,01
Швидкість обробки інформації	-0,002 ± 0,07	-0,01 ± 0,08	0,91
Виконавчі здібності	0,10 ± 0,10	-0,18	0,02

Таблиця 3

Характеристики пацієнтів із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, які отримували глюкофаж XR (n = 19) та діаформін SR (n = 19)

Показник	Хворі на ЦД 2 типу, що отримували глюкофаж XR		Хворі на ЦД 2 типу, що отримували діаформін SR	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія плазми крові натще, ммоль/л	9,13 ± 0,49	6,95 ± 0,43*	9,39 ± 0,75	6,42 ± 0,26*
Глікований гемоглобін, %	8,34 ± 0,36	6,51 ± 0,16*	7,91 ± 0,27	6,65 ± 0,23*
BDNF, Од	10,12 ± 4,16	49,75 ± 35,51	12,04 ± 5,68	187,39 ± 102,46
SLC2A1, Од	0,41 ± 0,08	1,02 ± 0,38	0,43 ± 0,09	1,43 ± 0,49*
Шкала Торонто	7,84 ± 0,87	5,10 ± 0,93*	7,65 ± 1,06	4,35 ± 0,88*
Пам'ять	-0,13 ± 0,19	0,40 ± 0,17*	-0,08 ± 0,14	0,43 ± 0,25
Виконавчі здібності	0,13 ± 0,13	-0,18 ± 0,08	0,07 ± 0,17	-0,20 ± 0,07
Швидкість обробки інформації	-0,05 ± 0,10	0,00 ± 0,08	0,04 ± 0,11	-0,12 ± 0,10

Примітка:

* $p \leq 0,05$ порівняно з хворими на ЦД 2 типу до лікування.

тоді як в групі діаформіну SR статистично вірогідно збільшилися рівні експресії BDNF та SLC2A. Отже, діаформін SR демонструє додаткові плейотропні ефекти.

Відомо, що лікування метформіном протягом 24 тижнів у осіб, хворих на ЦД 2 типу, покращувало стан когнітивних функцій та зменшувало прояви депресивних розладів [14], що співпадає з нашими даними, хоча тривалість прийому до оцінки становила 12 тижнів. Доведено, що призначення препарату призводить до збільшення нейротрофічних факторів у головному мозку, а інтенсивність нейрогенезу в гіпокампі зростає вдвічі [15]. Результати експериментальних досліджень доводять, що метформін зменшує апоптоз нейронів [16]. До того ж метформін впливає на інсуліно-

резистентність, яка також є однією з причин розвитку ДПН, та навіть розвитку больової нейропатії [12]. В нашому дослідженні через 3 місяці лікування метформіном прояви ДПН за даними шкали Торонто у хворих із вперше виявленим ЦД 2 типу вірогідно зменшилися. Крім того, ми довели, що на додаток до своєї антигіперглікемічної дії метформін (як оригінальний препарат, так і генерик) позитивно впливає на нервову регенерацію, як центральну, шляхом покращення когнітивних функцій, так і периферичну, у хворих з вперше виявленим ЦД 2 типу, за рахунок збільшення рівня експресії модулятора регенерації аксонів, а саме BDNF, та збільшення рівня експресії SLC2A1, ключового регулятора транспорту глюкози в головний мозок через ГЕБ.

ВИСНОВКИ

1. У досліджених пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу розповсюдженість діабетичної периферичної нейропатії становила 68,5%, порушення швидкості обробки інформації спостерігали у 97,5%, функції пам'яті — у 26,3%, виконавчих здібностей — у 57,9% обстежених осіб.
2. Виявлено вірогідне зниження рівнів експресії BDNF та SLC2A1 у хворих на цукровий діабет 2 типу відносно контрольної групи.
3. Призначення метформіну статистично значуще покращувало функцію пам'яті, виконавчих здібностей та зменшувало прояви периферичної нейропатії, а також підвищувало рівень експресії BDNF та SLC2A1 вже через 3 місяці від початку лікування у осіб із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, що в подальшому забезпечить комунікацію з лікарем, високу комплаєнтність у лікуванні та знизить ризик розвитку синдрому діабетичної стопи.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. *Lancet* 2005;366(9498): 1719-1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67698-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67698-2)
2. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, et al. *Diabetes Care* 1997;20(7): 1162-1167. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1162>
3. Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57(1): 45-51. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(02\)00010-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(02)00010-4)
4. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, et al. *Diabetes Care* 2003;26(9): 2604-2608. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2604>
5. Lee CC, Perkins BA, Kayaniyil S, et al. *Diabetes Care* 2015;38(5): 793-800. <https://doi.org/10.2337/dc14-2585>
6. Scholz T, Krichevsky A, Sumarto A, et al. *J Reconstr Microsurg* 2009;25: 339-344. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1215529>
7. Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. *Science* 2001; 294: 1945-1948. <https://doi.org/10.1126/science.1065057>
8. Richner M, Ulrichsen M, Elmegaard SL, et al. *Mol Neurobiol* 2014;50: 945-970. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8706-9>
9. Michael GJ, Averill S, Nitkunan A, et al. *J Neurosci* 1997;17: 8476-8490. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-21-08476.1997>
10. Tekkok SB, Brown AM, Westenbroek R, et al. *J Neurosci Res* 2005;81: 644-652.
11. Guzman M, Blazquez C. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(4): 169-173. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00370-2](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00370-2)
12. Cho YN, Lee KO, Jeong J, et al. *Yonsei Med J* 2014;55(3): 700-708. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.3.700>
13. Luo T, Nocon A, Fry J, et al. *Diabetes* 2016;65(8): 2295-2310.

14. Pintana H, Apaijai N, Pratchayasakul W, et al. *Life Sci* 2012;91(11-12): 409-414. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.08.017>
15. Fatt M, Hsu K, He L, et al. *Stem Cell Reports* 2015;5(6): 988-995. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2015.10.014>
16. Zherdova NN, Mankovsky BN. *Problems of Endocrine Pathology* 2019;69(3): 7-13. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.3.01>

РОЛЬ МЕТФОРМІНУ У ЦЕНТРАЛЬНІЙ ТА ПЕРИФЕРИЧНІЙ НЕРВОВІЙ РЕГЕНЕРАЦІЇ

Жердьова Н. М.¹, Степура О. А.¹, Древицька Т. І.², Костицька І. М.³

¹ ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України»,
м. Київ, Україна;

² Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України,
м. Київ, Україна;

³ Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
nadejda05.1977@gmail.com

В статі наведені дані щодо профілактики та лікування таких ускладнень, як когнітивні порушення та діабетична периферична нейропатія (ДПН), у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом (ЦД) 2 типу.

Метою дослідження було визначити частоту виявлення діабетичної периферичної нейропатії та когнітивних порушень у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу та оцінити вплив метформіну на центральну та периферичну нервову регенерацію шляхом визначення рівня мРНК гена транспортеру SLC2A1 та гена BDNF.

Матеріали та методи. У дослідження було включено 38 пацієнтів із вперше виявленим ЦД 2 типу (40 жінок та 17 чоловіків) та 10 осіб контрольної групи. Всі пацієнти отримували в якості цукрознижувальної терапії метформін (глюкофаж XR або діаформін SR). Середній вік хворих становив $59,76 \pm 1,67$ роки, індекс маси тіла (ІМТ) – $34,27 \pm 0,97$ кг/м², середній рівень глікованого гемоглобіну – $8,12 \pm 0,22\%$. Перед початком дослідження та через 3 місяці вимірювали наявність нейропатії, стан когнітивних функцій, рівень мРНК гена транспортеру SLC2A1 та гена BDNF.

Результати. Пацієнти з вперше виявленим ЦД 2 типу мали вірогідно вищі показники ІМТ, рівня глікемії натще та глікованого гемоглобіну, нижчі рівні BDNF та SLC2A1 відносно контрольної групи. Під час обстеження стану когнітивних функцій визначили, що порушення функції пам'яті виявлено у 26,3% пацієнтів, швидкості обробки інформації — у 97,4%, виконавчих здібностей — у 57,9% обстежених осіб. За шкалою Торонто наявність периферичної діабетичної нейропатії виявлено у 68,5% пацієнтів. Після 3-місячного курсу лікування метформіном стан пам'яті у хворих нормалізувався та вдвічі збільшився відсоток осіб з відсутністю ДПН. Даний позитивний ефект може бути наслідком підвищення модулятора регенерації аксонів, зокрема BDNF, та вірогідного збільшення SLC2A1, який є ключовим регулятором транспорту глюкози в головний мозок через гемато-енцефалічний бар'єр.

Висновок. Метформін статистично значуще покращував функцію пам'яті, виконавчих здібностей та зменшував прояви периферичної нейропатії, а також підвищував експресію BDNF та SLC2A1 через 3 місяці від початку лікування у осіб із вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу, що в подальшому забезпечить комунікацію з лікарем, високу комплаєнтність у лікуванні та знизить ризик розвитку синдрому діабетичної стопи в майбутньому.

Ключові слова: цукровий діабет, метформін, нейропатія, транспортери глюкози, нейротрофічний фактор головного мозку.

THE ROLE OF METFORMIN IN CENTRAL AND PERIPHERAL NERVE REGENERATION

N. M. Zherdova¹, O. A. Stepura¹, T. I. Drevytska², I. M. Kostitska³

¹ Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

² Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

³ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
nadejda05.1977@gmail.com

The article presents data on the prevention and treatment of complications such as cognitive impairment and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus.

The aim of the study was to determine the frequency of diabetic peripheral neuropathy and cognitive impairment in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and to evaluate the effect of metformin on central and peripheral nerve regeneration by determining the mRNA level of the SLC2A1 transporter gene and the BDNF gene.

Materials and methods. The study included 38 patients with newly diagnosed type 2 diabetes (40 women and 17 men) and 10 controls. All patients received metformin (Glucophage XR or Diaformin SR) as glucose-lowering therapy. The average age of patients was 59.76 ± 1.67 years, BMI — 34.27 ± 0.97 kg/m², HbA1c — $8.12 \pm 0.22\%$. Before the start of the study and after 3 months, the presence of neuropathy, the state of cognitive functions, the mRNA level of the SLC2A1 transporter gene and the BDNF gene were measured.

Results. Patients with newly diagnosed type 2 diabetes had significantly higher BMI, fasting blood glucose and glycated hemoglobin levels, and lower levels of BDNF and SLC2A1 compared to the control group. During the examination of the state of cognitive functions, it was determined impairments of the memory in 26.3% of patients, speed of information processing — in 97.4%, and executive abilities — in 57.9% of the examined persons. According to the Toronto scale, the presence of peripheral diabetic neuropathy was detected in 68.5% of patients. After a 3-month course of treatment with metformin, the memory status of the patients normalized and the percentage of people without DPN doubled. This positive effect may be a consequence of an increase in the modulator of axon regeneration, in particular BDNF, and a probable increase in SLC2A1, which is a key regulator of glucose transport into the brain through the blood-brain barrier.

Conclusion. Metformin statistically significantly improved the function of memory, executive abilities and reduced the manifestations of peripheral neuropathy, and also increased the level of BDNF and SLC2A1 3 months after the start of treatment in people with newly diagnosed type 2 diabetes, which will further ensure communication with the doctor, high compliance in treatment and will reduce the risk of developing diabetic foot syndrome in the future.

Key words: diabetes mellitus, metformin, neuropathy, glucose transporters, brain derivation neurotrophic factor.