

## Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Самойлова Ю. Г.<sup>1</sup>, Лейман О. П.<sup>1</sup>, Тонких О. С.<sup>1</sup>, Матвеева М. В.<sup>1</sup>, Кудлай Д. А.<sup>2</sup>, Олейник О. А.<sup>1</sup>, Жукова Н. Г.<sup>1</sup>, Раткина К. Р.<sup>1</sup>, Фимушкина Н. Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Томск;

<sup>2</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Москва, Россия

**Цель.** Изучение особенностей биохимических и морфометрических показателей у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и когнитивными нарушениями (КН).

**Материал и методы.** Основную группу составили 72 пациента, страдающих СД 2 типа, в группу контроля были включены 20 человек без когнитивных нарушений с СД 2 типа. Использовались: Монреальская когнитивная шкала, уровень 1,5-ангидроглюцитола, непрерывное мониторирование уровня глюкозы, магнитно-резонансная томография головного мозга.

**Результаты.** В результате обработки данных было выявлено, что у пациентов с СД 2 типа и КН регистрируется высокий уровень гликированного гемоглобина, однако статистически значимой разницы в уровне 1,5-ангидроглюцитола между представленными группами выявлено не было. У пациентов с КН зарегистрировано снижение площади поверхности серого и белого вещества, а также подкорковых структур — гиппокампа, прилежащего ядра и скорлупы с обеих сторон, миндаля и бледного шара справа. Выраженность КН коррелировала со степенью полинейропатии. У пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии отмечается уменьшение объема хвостатого ядра, бледного шара, скорлупы и прилежащего ядра.

**Заключение.** В результате исследования выявлено, что пациенты с СД 2 типа с КН имеют худшие параметры углеводного обмена; у них же обнаружено и уменьшение корковых и подкорковых структур головного мозга.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, когнитивные нарушения, вариабельность, морфометрия.

**Отношения и деятельность.** Работа проведена при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Поступила 09/07-2020

Получена рецензия 17/07-2020

Принята к публикации 18/08-2020



**Для цитирования:** Самойлова Ю. Г., Лейман О. П., Тонких О. С., Матвеева М. В., Кудлай Д. А., Олейник О. А., Жукова Н. Г., Раткина К. Р., Фимушкина Н. Ю. Биохимические и морфометрические методы оценки когнитивных нарушений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2636. doi:10.15829/1728-8800-2020-2636

### Biochemical and morphometric methods for assessing cognitive impairment in patients with type 2 diabetes

Samoilova Yu. G.<sup>1</sup>, Leiman O. P.<sup>1</sup>, Tonkikh O. S.<sup>1</sup>, Matveeva M. V.<sup>1</sup>, Kudlay D. A.<sup>2</sup>, Oleinik O. A.<sup>1</sup>, Zhukova N. G.<sup>1</sup>, Ratkina K. R.<sup>1</sup>, Fimushkina N. Yu.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University. Tomsk; <sup>2</sup>NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. Moscow, Russia

**Aim.** To study the features of biochemical and morphometric parameters in patients with type 2 diabetes (T2D) and cognitive impairment (CI).

**Material and methods.** The experimental group included 72 patients with CI and T2D, the control group – 20 patients with T2D and without CI. We used the Montreal Cognitive Scale (MoCA) to assess the presence of CI. We also evaluated the levels of 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG), continuous glucose monitoring (CGM), and data of brain magnetic resonance imaging (MRI).

**Results.** We revealed that patients with T2D and CI have high HbA<sub>1c</sub> levels, but there was no significant difference of 1,5-AG levels between the groups. In patients with CI, we also established a decrease in gray and white matter surface area, as well as subcortical structures (the hippocampus, nucleus accumbens and putamen on both sides; the amygdala and globus pallidus on the right). The severity of CI correlated with polyneuropathy severity. In patients with proliferative retinopathy, there was a decrease in the volume of the caudate nucleus, globus pallidus, putamen and nucleus accumbens.

**Conclusion.** The study revealed that patients with T2D with CI have worse levels of carbohydrate metabolism parameters, as well as a decrease in the cortical and subcortical brain structures.

**Key words:** diabetes, cognitive impairment, variability, morphometry.

**Relationships and Activities.** The work was supported by a grant from the President, agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020.

Samoilova Yu. G. ORCID: 0000-0002-2667-4842, Leiman O. P.\* ORCID: 0000-0002-4340-5273, Tonkikh O. S. ORCID: 0000-0003-0589-0260, Matveeva M. V. ORCID: 0000-0001-9966-6686, Kudlay D. A. ORCID: 0000-0003-1878-4467, Oleinik O. A. ORCID: 0000-0002-2482-8393, Zhukova N. G. ORCID: 0000-0001-6547-6622, Ratkina K. R. ORCID: 0000-0002-9193-1948, Fimushkina N. Yu. ORCID: 0000-0002-6452-6584.

\*Corresponding author: lejman.o@mail.ru

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: lejman.o@mail.ru

[Самойлова Ю. Г. — д. м. н., профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-2667-4842, Лейман О. П.\* — аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии, ORCID: 0000-0002-4340-5273, Тонких О. С. — к. м. н., зав. отделением томографических методов исследования клиники, ORCID: 0000-0003-0589-0260, Матвеева М. В. — к. м. н., ассистент кафедры детских болезней, ассистент кафедры ОВП и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-9966-6686, Кудлай Д. А. — д. м. н., в. н. с. лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии № 71, ORCID: 0000-0003-1878-4467, Олейник О. А. — к. м. н., доцент кафедры детских болезней, ORCID: 0000-0002-2482-8393, Жукова Н. Г. — д. м. н., профессор, профессор кафедры неврологии нейрохирургии, ORCID: 0000-0001-6547-6622, Раткина К. Р. — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9193-1948, Фимушкина Н. Ю. — аспирант кафедры хирургии, ORCID: 0000-0002-6452-6584].

Received: 09/07-2020

Revision Received: 17/07-2020

Accepted: 18/08-2020

For citation: Samoilova Yu. G., Leiman O. P., Tonkikh O. S., Matveeva M. V., Kudlay D. A., Oleinik O. A., Zhukova N. G., Ratkina K. R., Fi-

mushkina N. Yu. Biochemical and morphometric methods for assessing cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2636. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2636

КН — когнитивные нарушения, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — непрерывное мониторирование глюкозы, РФ — Российская Федерация, СД — сахарный диабет, 1,5-АГ — 1,5-ангидроглицитол, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

## Введение

Сахарный диабет (СД) является социально значимой проблемой в мире, а также одной из самых частых причин инвалидизации и смертности населения за счет развития тяжелых множественных осложнений. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации (РФ) на 01.01.2019г составила 4 584 575 (3,12% населения РФ), в т.ч.: СД 1 типа — 256,2 тыс., СД 2 типа — 4,24 млн. [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040г СД будет страдать 642 млн чел. [2].

СД является независимым фактором риска развития множества микрососудистых и макрососудистых осложнений (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия). В основе вышеуказанных осложнений лежат схожие патологические процессы, включая гликозилирование тканевых белков с образованием конечных продуктов гликирования; активацию протеинкиназы С; усиление активности гексозаминовых биосинтетических и полиоловых проводящих путей, сопровождающееся накоплением сорбитола в тканях; продукцию супероксидных и гидроксильных радикалов; артериальные микротромбозы, возникновение нарушения системы гемостаза и митохондриальной дисфункции [1].

На современном этапе развития медицинской науки когнитивные нарушения (КН) относят к осложнениям СД, они являются результатом многих патологических процессов, таких как гипергликемия, инсулинорезистентность, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция; тяжелой степенью нарушения когнитивных функций является деменция [3].

По данным литературы, СД является независимым фактором риска развития КН. Так, в 1999г было проведено Роттердамское исследование (n=6370), которое показало, что СД вдвое увеличивает риск развития КН [4].

КН усугубляют влияние СД на качество жизни. Более того, у пациентов с СД 2 типа имеется множество других факторов, которые приводят к его снижению: выраженные ограничения в питании; постоянный самоконтроль, лечение, на которое уходит часто немалая доля финансов и времени, тревога по поводу возникновения осложнений, часто вызывающие депрессивные состояния, ограничение физической активности, у некоторых па-

циентов — страх перед гипогликемиями, особенно ночными, тревога и боязнь перед социальными связями, страх потери работы [5].

Известно, что КН связаны с хронической гипергликемией, а также ее вариабельностью [6]. Показателем вариабельности гликемии наряду с вышеуказанными маркерами может служить 1,5 ангидроглицитол (1,5-АГ), который является моносахаридом и присутствует практически в любой пище, особенно в сое, а в тканях организма остается в относительно стабильной концентрации. 1,5-АГ конкурирует с глюкозой за почечную реабсорбцию, вследствие чего его концентрация в моче при гипергликемии резко увеличивается, а в сыворотке крови, соответственно, уменьшается, что позволяет сделать вывод о наличии пиков гипергликемии за последние 2-14 дней. Коллектив авторов Wang Y, et al. (2017) обследовали 1170 пациентов, которым провели стандартный тест толерантности к углеводам, исследовали уровень гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и 1,5-АГ. При этом у 298 взрослых с впервые выявленным СД прослеживалась четкая отрицательная зависимость между уровнем HbA<sub>1c</sub> и 1,5-АГ ( $p < 0,01$ ) [7]. Существуют работы, посвященные изучению взаимосвязи низкого уровня 1,5-АГ при нормальном уровне HbA<sub>1c</sub> у пациентов с КН. Так, например, в американском исследовании, проведенном Rawlings AM, et al. (2017), которое длилось в течение 20 лет, исследовался уровень 1,5-АГ, который коррелировал уровнем КН. Была сделана поправка на пол, возраст, расу, ген *APOE4*, курение и прием алкоголя. В итоге были получены данные о наличии корреляции между уровнем 1,5-АГ и более частым развитием деменции (тяжелых КН), при том, что уровень HbA<sub>1c</sub> мог быть в пределах целевых значений. Так, у пациентов с плохим контролем СД и концентрацией 1,5-АГ в плазме крови  $< 10$  мкг/мл риск развития деменции был на 86% выше ( $p = 0,011$ ) по сравнению с пациентами, концентрация в плазме крови 1,5-АГ которых была  $> 10$  мкг/мл [8].

Нейровизуализация может дать представление об этиологии церебральных расстройств при СД 2 типа с помощью неинвазивных методик, таких как воксельная морфометрия, основанная на вычислении локальных различий ткани головного мозга после нивелирования выраженных различий в ана-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с СД 2 типа с наличием и отсутствием КН

Показатели	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Возраст, лет	57,8 [53,0-63,0]	52,9 [45,0-60,0]
Длительность заболевания, лет	8,7 [3,0-12,0]	10,0 [3,5-10,8]
HbA <sub>1c</sub> , %	9,5 [7,0-11,9]*	6,4 [5,5-6,2]
Гликемия натощак, ммоль/л	6,5 [5,4-7,2]	5,4 [4,4-6,2]
1,5-АГ, мкг/мл	14,9 [8,6-19,9]	16,1 [8,8-21,0]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (сравнивался уровень HbA<sub>1c</sub>, гликемии натощак, длительности заболевания и 1,5 АГ у пациентов с наличием КН и без них).

томическом строении и пространственном положении [9]. Современные исследования показали, что в целом пациенты с СД 2 типа имеют более выраженную атрофию головного мозга (общий объем и объем белого вещества), т.е. снижение площади поверхности происходит диффузно во всем головном мозге [10]. Однако в литературе не описаны взаимосвязи биохимических и морфометрических показателей у пациентов с СД 2 типа и КН.

Цель исследования: изучение особенностей биохимических и морфометрических показателей в оценке КН у пациентов с СД 2 типа.

## Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заключение № 5265 от 02.05.2017г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В результате исследования было проанализировано влияние биохимических параметров (HbA<sub>1c</sub>, 1,5-АГ) на показатели морфометрии и когнитивные функции. Основную группу составили 72 пациента, страдающих СД 2 типа, в группу контроля были включены 20 человек без КН и с СД 2 типа. Выбранные группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и длительности заболевания. Наличие КН определялось при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA-тест); неврологического осмотра. Уровень 1,5-АГ определялся на анализаторе иммуноферментных реакций “Униплан” (Россия). Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ) с использованием прибора iPro2 компании “Medtronic”. Всем пациентам было выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с оценкой серого, белого вещества и подкорковых структур: гиппокамп, бледный шар, скорлупа, прилежащие ядра, миндаля. МРТ исследование проводилось на базе отделения томографических методов исследования ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в трех проекциях: аксиальной, корональной и сагиттальной на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E”, фирмы “GE Healthcare”, 1,5 Тл. Параметры последовательности турбоспинового эхо  $rd+T$  были следующие: TE=14/86 мс, одно повторение, TR=2900 мс, время сбора

данных 2 мин 24 сек, толщина среза — 5 мм, количество срезов — 19, угол отклонения — 180°, FOV=230 мм, матрица — 256x256 пикселей. Отображение полученных данных проводилась с учетом общепринятых рекомендаций. Полученные данные сравнивали с Atlas Based Classification (ABC), который был разработан в Университете Северной Каролины и Университете штата Юта (США).

Статистическая обработка данных была проведена в программе STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде медианы, минимума и максимума, порог достоверности различий  $p < 0,05$ . Для оценки различий в возрасте, длительности заболевания, уровнях гликемии натощак, HbA<sub>1c</sub> и 1,5-АГ, коэффициентах вариабельности гликемии и морфометрических показателях по данным МРТ между пациентами с наличием и без КН использовали критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляций между показателями когнитивного статуса, углеводного обмена, 1,5-АГ, вариабельности гликемии и морфометрии применяли критерий Спирмена.

## Результаты

В результате нейропсихологического тестирования были получены следующие данные: у 27 (37,5%) пациентов с выявленными КН степень нарушений была легкой, у 34 (47,2%) человек — средней, еще у 11 (15,3%) человек — тяжелой.

В таблице 1 приведены результаты, полученные на основании сбора анамнеза и биохимических анализов.

В исследовании обнаружена значимая связь между высоким уровнем HbA<sub>1c</sub> и наличием когнитивных дисфункций ( $U=336,0$ ,  $p=0,000047$ ). В результате обработки данных статистически значимой разницы в уровне 1,5-АГ между представленными группами выявлено не было. В таблице 2 приведены данные НМГ, которые показали худшее управление заболеванием у пациентов с КН. Так, при снижении когнитивных функций отмечаются более высокие уровни средних значений гликемии, худшее качество контроля гликемии и снижение времени нахождения в целевых значениях уровня глюкозы плазмы крови. Наряду с этим была выявлена положительная корреляция 1,5-АГ с индексом лабильности гликемии ( $p=0,03777$ ), а также с коэффициен-

Таблица 2

## Сравнительная характеристика коэффициентов вариабельности гликемии

	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Mean	7,8 [6,8-8,5]*	5,9±0,63
SD (стандартное отклонение)	2,8±0,1	2,7±0,3
CONGA (непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии)	6,7 [5,2-8,4]	6,2±0,4
LI (индекс лабильности)	16,2 [5,7-17,0]	12,6 [3,5-15,2]
JINDEX (индикатор качества контроля гликемии)	40,5 [26,0-45,7]*	29,0 [8,8-42,6]
LBG1 (индекс риска гипогликемии)	5,2 [1,6-6,8]	4,8 [0,9-6,4]
HBG1 (индекс риска гипергликемии)	9,3 [3,6-13,7]	7,0 [2,4-9,9]
MVALUE (качество контроля)	5,8 [2,5-6,3]*	4,6 [2,5-5,2]
MAG (среднечасовая скорость изменения гликемии)	8,9 [2,1-10,9]	10,4 [1,0-15,6]
MAGE (средняя амплитуда колебаний гликемии)	41,1 [23,1-55,2]	37,5 [19,8-53,9]
TIR (время нахождения в целевом диапазоне гликемии)	38,3 [38,0-40,0]*	41,6 [39,0-42,2]

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (сравнивались показатели вариабельности, полученные методом НМГ у пациентов с КН и без них).

Таблица 3

## Сравнительная характеристика морфометрических показателей по данным МРТ

	Пациенты с КН, n=72 Me [Q1;Q3]	Пациенты без КН, n=20 Me [Q1;Q3]
Серое вещество общее, мм <sup>3</sup>	433702,4 [416100,4-463138,9]*	562592,6 [536993,1-616063,6]
Серое вещество слева, мм <sup>3</sup>	215753,1 [208121,4-229754,2]*	269562,2±7208,1
Серое вещество справа, мм <sup>3</sup>	217949,3 [207979,0-233384,7]*	273875,5 [241200,2-308746,1]
Белое вещество общее, мм <sup>3</sup>	458552,7 [418557,7-475374,6]	573853,9 [482636,6-648708,7]
Белое вещество правая гемисфера, мм <sup>3</sup>	227122,6 [208048,0-234083,3]	290270,3 [295487,9-325539,7]
Белое вещество левая гемисфера, мм <sup>3</sup>	231430,1 [210509,7-241837,0]	299259,2 [262148,7-333169,0]
Гиппокамп слева, мм <sup>3</sup>	73,3 [73,0-74,7]*	74,3±0,24
Гиппокамп справа, мм <sup>3</sup>	73,4 [71,7-74,5]*	75,4 [72,1-78,3]
Таламус слева, мм <sup>3</sup>	84,4 [85,4-87,1]	79,9 [68,2-88,6]
Хвостатое ядро слева, мм <sup>3</sup>	79,5 [81,8-84,2]	75,7 [69,5-82,4]
Бледный шар слева, мм <sup>3</sup>	84,2 [86,0-89,1]	76,1 [65,0-87,6]
Скорлупа слева, мм <sup>3</sup>	90,0 [94,8-96,8]*	84,2 [73,3-96,5]
Амигдала слева, мм <sup>3</sup>	71,2 [72,1-74,2]	70,9 [72,1-74,3]
Прилежащее ядро слева, мм <sup>3</sup>	73,0 [73,9-78,9]*	70,8 [66,3-76,0]
Таламус справа, мм <sup>3</sup>	83,3 [83,6-85,1]	82,8 [77,7-88,2]
Хвостатое ядро справа, мм <sup>3</sup>	80,8 [82,4-85,0]	79,7 [66,2-88,4]
Бледный шар справа, мм <sup>3</sup>	82,5 [85,9-88,1]*	76,2 [68,3-86,8]
Скорлупа справа, мм <sup>3</sup>	90,0 [94,8-97,0]*	77,2 [61,4-95,7]
Амигдала справа, мм <sup>3</sup>	70,9 [72,3-73,7]*	69,9 [69,3-72,3]
Прилежащее ядро справа, мм <sup>3</sup>	75,8 [79,3-81,3]*	64,2 [53,4-78,5]*

Примечание: \* —  $p < 0,05$  (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ у пациентов с КН и без них).

том среднечасовой скорости изменения гликемии ( $p=0,008428$ ).

В таблице 3 приведены сравнительные морфометрические данные по результатам МРТ. У пациентов с КН зарегистрировано снижение площади поверхности серого и белого вещества, а также подкорковых структур — гиппокампа, прилежащего ядра и скорлупы с обеих сторон, амигдалы и бледного шара справа. При этом связи с активностью полушарий выявлено не было.

При внутригрупповом анализе было выявлено, что тяжесть КН коррелировала с наличием полинейропатии ( $p=0,044$ ). Кроме того, у пациентов с пролиферативной стадией ретинопатии отмечается уменьшение объема хвостатого ядра, бледного шара, скорлупы и прилежащего ядра ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

Умеренные КН (ранние формы церебральных дисфункций) считаются наиболее перспективными

в плане эффективности терапии и прогноза. Это является весьма важным фактором для исследований, ведущих поиск маркеров ранних КН и преследующих цель профилактики перехода их в деменцию.

В настоящее время хорошо известно влияние как гипогликемии, так и гипергликемии на состояние сосудистой стенки (интима-медиа) и, соответственно, на развитие осложнений [11]. Говоря о гипогликемии в отношении СД 2 типа, чаще всего имеют в виду ятрогенную гипогликемию, которая запускает порочный круг дальнейших (часто бессимптомных) эпизодов гипогликемии за счет нарушения работы глюкагона и симпатoadреналовой системы. По данным литературы низкий уровень 1,5-АГ может быть и при содержании  $HbA_{1c} > 7,0\%$  [12]. Некоторые авторы предлагают использовать данный маркер как ранний показатель нарушений углеводного обмена. Существуют работы, посвященные взаимосвязи низкого уровня 1,5-АГ при нормальном уровне  $HbA_{1c}$  и тяжелых КН. Так, в американском исследовании, которое длилось в течение 20 лет, исследовался уровень 1,5-АГ, который коррелировал с уровнем КН. В итоге были получены данные о наличии корреляции между уровнем 1,5-АГ и более частым развитием КН, при том, что  $HbA_{1c}$  оставался в пределах целевых значений. Так, у пациентов с плохим контролем СД и концентрацией 1,5-АГ в плазме крови  $< 10$  мкг/мл риск развития деменции был на 86% выше ( $p=0,011$ ) по сравнению с пациентами, концентрация в плазме крови 1,5-АГ которых была  $> 10$  мкг/мл [8]. У больных в проведенном исследовании была выявлена положительная корреляционная связь между высоким уровнем  $HbA_{1c}$  и наличием КН, при этом уровень 1,5-АГ значимо не различался в группах с наличием когнитивной дисфункции и без нее.

Известно, что объем головного мозга связан с нарушениями памяти и снижением скорости полу-

чения и обработки информации извне; кроме того, существуют данные об ассоциации этих показателей с гипергликемией [13-15]. Особенно хорошо это показано у пациентов с СД 1 типа — выявлено снижение толщины коры лобной и височной долей, подкоркового серого вещества [16]. В настоящем исследовании с помощью морфометрии (определения площади поверхности структур головного мозга с помощью МРТ) было выявлено, что толщина серого вещества полушарий и субкортикальных структур значимо меньше у пациентов с СД 2 типа и КН, чем в группе с СД без подобных нарушений. Ограничение исследования: с учетом мономерности данных построение шкалы риск-факторов для получения более достоверных результатов не представляется возможным; необходимо выполнение исследования с большей статистической мощностью.

### Заключение

1. У пациентов с СД 2 типа и КН определяется хроническая гипергликемия, характеризующаяся высоким уровнем  $HbA_{1c}$ , повышением вариабельности гликемии за счет среднего уровня, индексов качества контроля гликемии и уменьшения времени нахождения пациента в целевом диапазоне.

2. Уровень 1,5-АГ не является фактором риска КН при СД 2 типа.

3. Дополнительно тяжесть КН коррелирует с выраженностью полинейропатии, а пролиферативная степень ретинопатии — с уменьшением подкорковых структур.

4. КН при СД 2 типа ассоциированы с уменьшением объема корковых и подкорковых структур головного мозга.

**Отношения и деятельность.** Работа проведена при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

### Литература/References

1. Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federations: what has changed over the past decade? Therapeutic archive. 2019;91(10):4-13. (In Russ.) Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4-13. doi:10.26442/00403660.2019.10.000364.
2. Ametov AS, Solovyova OL. Cardiovascular complications in diabetes mellitus: pathogenesis and correction methods. Russian Medical Journal. 2011;19:1694-9. (In Russ.) Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции. Российский медицинский журнал. 2011;19:1694-9.
3. Arvanitakis Z, Wilson RS, Yan L, et al. Diabetes and Function in Different Cognitive Systems in Older Individuals without Dementia. Diabetes Care. 2006;29(3):560-5. doi:10.2337/diacare.29.03.06.d05-1901.
4. Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. Am Psychol. 2016;71:563-76. doi:10.1037/a0040455.
5. Pchelin IYu, Shishkin AN, Vasilkova ON, et al. The effect of anemia on the quality of life of patients with early stages of diabetic nephropathy. Russian Humanitarian Journal. 2016;5:191-9. (In Russ.) Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н., Василькова О.Н. и др. Влияние анемии на качество жизни пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии. Российский гуманитарный журнал. 2016;5:191-9. doi:10.15643/libartus-2016.2.8.
6. Rizzo MR, Marfella R, Barbieri M, et al. Relationships between daily acute glucose fluctuations and cognitive performance among aged type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2010;10:2169-74. doi:10.2337/dc10-0389.
7. Wang Y, Yuan Y, Zhang Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol level as a screening tool for diabetes mellitus in a community-based population at high risk of diabetes. Acta Diabetol. 2017;54:425-31. doi:10.1007/s00592-016-0944-z.

8. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, et al. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care*. 2017;40(7):879-86. doi:10.2337/dc16-2203.
9. Jongen C, Biessels GJ. Structural brain imaging in diabetes: a methodological perspective. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):208-18. doi:10.1016/j.ejphar.2007.11.085.
10. Brundel M, van den Heuvel M, de Bresser J, et al; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Cerebral cortical thickness in patients with type 2 diabetes. *J Neurol Sci*. 2010;299:126-30. doi:10.1016/j.jns.2010.08.048 pmid:20869085.
11. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006;67(2):235-40. doi:10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
12. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12. doi:10.2337/diacare.26.6.1902.
13. Samoilova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. The use of magnetic resonance methods for the study of the brain in patients with type 1 diabetes and cognitive dysfunction. *Neurological J*. 2018;23(2):86-92. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Применение магнитно-резонансных методов исследования головного мозга у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и когнитивной дисфункцией. *Неврологический журнал*. 2018;23(2):86-92. doi:10.18821/1560-9545-2018-23-2-86-92.
14. Samoylova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: relationship with cognitive dysfunction and data from magnetic resonance research methods. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(5):286-91. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(5):286-91. doi:10.14341/probl9589.
15. Samoylova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG, et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus. *Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(4):48-51. (In Russ.) Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г. и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):48-51. doi:10.17116/jnevro20181184148-51.
16. Hughes TM. Frontal gray matter atrophy in middle aged adults with type 1 diabetes is independent of cardiovascular risk factors and diabetes complications. *J Diabetes Complications*. 2013;27:558-64. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.07.001.