



Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования

© Ю.Г. Самойлова¹, М.А. Ротканк^{1*}, Н.Г. Жукова¹, М.В. Матвеева¹, И.В. Толмачев¹, Д.А. Кудлай²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва, Россия

Обоснование. Вариабельность гликемии является важной проблемой в контроле сахарного диабета. Можно предположить, что в основе когнитивных нарушений при данном заболевании лежит влияние вариабельности гликемии не только на структуру, но и метаболизм головного мозга.

Цель исследования — изучить показатели вариабельности гликемии, а также их связь с данными нейропсихологического тестирования и магнитно-резонансных методов исследования у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1).

Материал и методы. Проведено одномоментное обсервационное исследование пациентов с СД1 и лиц без СД, сопоставимых по полу и возрасту. Всем участникам исследования выполнены нейропсихологическое тестирование, магнитно-резонансная томография (МРТ) и протонная магнитно-резонансная спектроскопия (ПМРС) головного мозга, определение уровня глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). У лиц с СД1 проанализированы результаты непрерывного мониторинга гликемии, по которым рассчитаны коэффициенты вариабельности гликемии.

Результаты. У 58 пациентов с СД1 выявлено снижение показателей нейропсихологического тестирования ($p < 0,05$), снижение объема серого вещества ($p = 0,004$) и увеличение объема белого вещества ($p = 0,001$) головного мозга, а также нарушение его метаболизма ($p < 0,05$). Выявлены корреляционные связи между суммарным результатом MoCa-теста и коэффициентами LI ($r = -0,34$; $p = 0,008$), MODD ($r = -0,36$; $p = 0,005$) и ADRR ($r = -0,28$; $p = 0,032$). Отрицательная взаимосвязь выявлена между индексом CONGA и объемом левого гиппокампа ($r = -0,27$; $p = 0,044$). Обнаружен также ряд корреляционных связей между показателями вариабельности гликемии и содержанием основных метаболитов в разных регионах головного мозга ($p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с СД1 и когнитивной дисфункцией выявлены анатомические и метаболические нарушения головного мозга, ассоциированные с вариабельностью гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, МРТ, ПМРС, когнитивная дисфункция, вариабельность гликемии.

Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: the relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance imaging

© Iuliia G. Samoilova¹, Maria A. Rotkank^{1*}, Natali G. Zhukova¹, Mariia V. Matveeva¹, Ivan V. Tolmachev¹, Dmitrii A. Kudlay²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Background. Variability of glycemia is an important problem in the control of diabetes mellitus. It can be assumed that cognitive impairment associated with this disease is due to the fact that variability of glycemia affects not only the structure, but also metabolism of the brain.

Objective — the study was aimed at assessing the values of glycemia variability, as well as their relationship with neuropsychological testing and magnetic resonance imaging data in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1).

Material and methods. We carried out a one-stage observational study of sex and age matched patients with DM1 and individuals without diabetes. All participants underwent neuropsychological testing, magnetic resonance imaging (MRI), and proton magnetic resonance spectroscopy (PMRS) of the brain; fasting plasma glucose and glycated hemoglobin (HbA_{1c}) levels were assessed. The results of continuous monitoring of glycemia were analyzed in DM1 patients followed by calculation of glycemic variability coefficients.

Results. DM1 58 patients demonstrated decrease in neuropsychological testing scores ($p < 0,05$), decrease in the gray matter volume ($p = 0,004$), and increase in the white matter volume ($p = 0,001$), as well as impaired metabolism of the brain ($p < 0,05$). Correlations between the total result of the MoCa test and LI ($r = -0,34$; $p = 0,008$), MODD ($r = -0,36$; $p = 0,005$), and ADRR ($r = -0,28$; $p = 0,032$) were found. Negative relationship between the CONGA index and the volume of the left hippocampus ($r = -0,27$; $p = 0,044$) was found. There were also some correlations between the glycemic variability indexes and the content of the main metabolites in different areas of the brain ($p < 0,05$).

Conclusion. DM1 patients with cognitive dysfunction demonstrated anatomical and metabolic brain disorders associated with glycemic variability.

Keywords: diabetes, MRI, PMRS, cognitive dysfunction, glycemia variability.

Вариабельность гликемии в настоящее время является важной проблемой в контроле сахарного диабета (СД). Даже при целевом уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) риск развития макро- и микрососуди-

стых осложнений остается высоким, так как из-за вариабельности гликемии пациенты испытывают гипо- и гипергликемические эпизоды [1]. Доказана СД диабета в формировании когнитивных нарушений, уси-

ливающихся с увеличением стажа СД, возраста пациента и ухудшением гликемического контроля [2]. Развитию когнитивной дисфункции может способствовать нейротоксичность глюкозы во время эпизодов гипергликемии [3]. Недавние исследования подтверждают негативное влияние плохого гликемического контроля на структуру и функцию головного мозга [4].

Можно предположить, что в основе когнитивных нарушений при СД лежит влияние вариабельности гликемии не только на структуру, но и на состав метаболитов в ткани головного мозга.

Цель исследования — изучить показатели вариабельности гликемии, а также их связь с данными нейropsychологического тестирования и магнитно-резонансных методов исследования у пациентов с СД 1-го типа (СД1).

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное наблюдательное исследование с участием пациентов с СД1 и без СД, которые составили группу контроля.

Критерии соответствия

Критерии включения. В исследование включались пациенты молодого возраста (от 18 до 44 лет включительно) с верифицированным [5, 6] диагнозом СД1, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения. В исследование не включались пациенты, получающие непрерывную инсулинотерапию менее 1 года; имевшие в анамнезе госпитализацию в связи с диабетическим кетоацидозом в течение 1 года или гипогликемической комой в течение всего заболевания, черепно-мозговые травмы, противопоказания к исследованию магнитно-резонансными методами.

Группу контроля составили лица без СД, сопоставимые по полу, возрасту, социальному статусу и уровню образования.

Условия проведения

Исследования проводились на базе ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск) и ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем» (Томск).

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проводился в период с 2015 по 2017 г.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам с СД1 на 3 дня в подкожно-жировую клетчатку устанавливали сенсор глюкозы Enlite

(«Medtronic», США), информацию с которого считывали с помощью приборов Medtronic CareLink Pro, iPro2 Professional Continuous Glucose Monitoring — CGM («Medtronic», США). В день снятия сенсора у всех пациентов брали по 5 мл крови для определения уровней глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c}, проводили нейropsychологическое исследование с использованием специфических тестов, выполняли МРТ и ПМРС головного мозга на аппарате Magnetom Symphony 1,5T («Siemens», Германия).

Основной исход исследования

Основными показателями служили коэффициенты вариабельности гликемии (в зависимости от режима инсулинотерапии), результаты нейropsychологического тестирования, МРТ и ПМРС головного мозга.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно анализировали корреляции показателей вариабельности гликемии с данными нейropsychологического тестирования, МРТ и ПМРС головного мозга.

Анализ в подгруппах

В исследование были включены 58 пациентов с СД1 и 37 лиц без СД, сопоставимых по полу и возрасту (группа контроля).

Методы регистрации исходов

Концентрацию глюкозы плазмы определяли глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе Hitachi 912 («Hoffmann-La Roche Ltd.»/«Roche Diagnostics GmbH», Швейцария—Германия), уровень HbA_{1c} — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на биохимическом анализаторе DS5 Glycomat («Drew Scientific», Нидерланды).

Нейropsychологическое тестирование выполнялось с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa-тест) — скрининговой шкалы, разработанной для оценки легких нарушений внимания и концентрации, исполнительных функций, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета и ориентированности. Максимально возможное количество баллов 30, за норму принимали ≥ 26 баллов. По данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы плазмы с помощью калькулятора EasyGV (Оксфорд, Англия) рассчитывали коэффициенты вариабельности гликемии — стандартное отклонение (SD), индекс длительного повышения гликемии (CONGA), индекс лабильности гликемии (LI), индекс J (индикатор качества контроля гликемии), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI), среднее суточных различий гликемии (MODD), среднюю амплитуду колебаний гликемии (MAGE), среднее значение риска (ADRR).

Таблица 1. Общая характеристика обследованных лиц (Me [Q1;Q3])

Показатель	СД1		Группа контроля		p
	мужчины (n=63)	женщины (n=57)	мужчины (n=20)	женщины (n=17)	
Возраст, годы	29 [25; 32]		30 [26; 33]		>0,05
Возраст, годы	28 [26; 30]	29 [27; 33]	29 [26; 34]	30 [26; 33]	
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,6 [7,3; 9,6]		4,6 [4,2; 5,3]		<0,05
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	8,7 [7,5; 9,6]	8,5 [7,0; 9,7]	4,8 [4,0; 5,2]	4,5 [4,1; 5,3]	
HbA _{1c} , %	8,4 [7,5; 8,9]		4,8 [4,7; 5,1]		<0,05
HbA _{1c} , %	7,9 [7,6; 8,7]	8,3 [7,5; 9,0]	4,8 [4,7; 5,0]	4,9 [4,8; 5,1]	

Таблица 2. Результаты нейропсихологического тестирования (Me [Q1;Q3])

Показатель	СД1	Группа контроля	p
Альтернирующий путь, 1 балл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	>0,05
Куб, 1 балл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	>0,05
Часы, 3 балла	3 [2; 3]	3 [3; 3]	<0,05
Название, 3 балла	3 [3; 3]	3 [3; 3]	>0,05
Внимание, 6 баллов	4 [3; 5]	6 [5; 6]	<0,05
Повторение фразы, 2 балла	2 [1,5; 2]	2 [2; 2]	>0,05
Беглость речи, 1 балл	1 [1; 1]	1 [1; 1]	>0,05
Абстракция, 2 балла	2 [2; 2]	2 [2; 2]	>0,05
Отсроченное воспроизведение, 5 баллов	4 [3; 4]	5 [5; 5]	<0,05
Ориентация, 6 баллов	6 [6; 6]	6 [6; 6]	>0,05
Сумма, 30 баллов	26 [25; 26]	29 [29; 29,5]	<0,05

МРТ проводили по стандартной методике в аксиальной, сагитальной и корональной проекциях. С помощью программного пакета автоматической сегментации FreeSurfer (США) вычисляли объемы белого и серого вещества головного мозга и объем гиппокампа. ПМРС проводилась со временем релаксации TE=135, объем вокселя составил 1,5 см³. Определяли основные спектры холина, креатина/фосфо-креатина, N-ацетиласпартата, лактата.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (заключение №4320/1 от 02.11.15).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: для расчета объема выборки использовалась автоматизированная система *oreperi.com*. При значении доверительного интервала 99%, мощности на уровне 80% и дисперсии на уровне 12% рекомендуемый размер выборки равнялся 57:20.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0 («International Business Machines Corp.», США). Использовался *W*-тест Шапиро—Уилка для проверки на нормальность распределения признака. Для ненормально распределенных параметров рассчиты-

вали медиану и квартили (Me [Q1;Q3]). Значимость различий для зависимых данных оценивали по критерию Уилкоксона, для независимых — по *Z*-критерию Манна—Уитни. Значимыми считали различия при *p*<0,05. Для определения взаимосвязи показателей использовался коэффициент корреляции Спирмана. Достоверность различий для качественных показателей оценивали при помощи критерия χ^2 .

Результаты

Объекты (участники) исследования

Общая характеристика пациентов и лиц контрольной группы представлена в **табл. 1**. Примерно 36% пациентов с СД1 получали помповую инсулинотерапию и 64% — инсулинотерапию в режиме многократных инъекций. У 30,8% пациентов стаж заболевания составил менее 5 лет, у 45,8% — от 5 до 10 лет и у 23,3% — более 10 лет.

Основные результаты исследования

Между пациентами с СД1 и лицами контрольной группы была выявлена статистически значимая разница результатов МоСа-теста (**табл. 2**). Для всех участников исследования в программе FreeSurfer рассчитывали объемы белого и серого вещества, а также объемы гиппокампа справа и слева (**табл. 3**). По данным ПМРС, у пациентов с СД1 было выявлено значимое снижение

Таблица 3. Объемы серого, белого вещества и гиппокампа (Me [Q1;Q3]), см³

Показатель	Пациенты с СД1	Группа контроля	<i>p</i>
Объем серого вещества	516,95 [504,71; 542,1]	543,19 [523,24; 554,17]	0,004
Объем белого вещества	675,37 [661,33; 687,68]	630,66 [625,03; 641,59]	0,001
Объем гиппокампа слева	3,08 [2,93; 3,2]	3,09 [3; 3,24]	0,325
Объем гиппокампа справа	3,09 [2,92; 3,23]	3,01 [2,9; 3,21]	0,537

Таблица 4. Показатели вариабельности гликемии (Me [Q1;Q3])

Параметр	Пациенты с СД1			<i>p</i>
	все пациенты (<i>n</i> =58)	режим множественных инъекций инсулина (<i>n</i> =36)	режим помповой инсулинотерапии (<i>n</i> =22)	
sD, ммоль/л	6,25 [3,1; 7,7]	6 [3,25; 7,35]	6,45 [2,8; 8,4]	>0,05
CONGA, ммоль/л	4,65 [3,3; 7,3]	4,7 [3,25; 6,75]	4,55 [4; 7,3]	>0,05
LI, (ммоль/л) ² /час	4,25 [3,3; 5,1]	4,5 [3,5; 6,55]	4,05 [2,8; 4,5]	<0,05
J-index	54,15 [22,4; 73,6]	45,65 [23,4; 74,1]	60,55 [22,4; 69,7]	>0,05
LBG1	3,85 [2,6; 5,2]	3,3 [2,1; 4,95]	4,25 [3,6; 5,4]	>0,05
HBG1	7,75 [5,6; 12,5]	9,55 [6,8; 18,4]	6,9 [3,9; 9,5]	<0,05
MODD, ммоль/л	3,85 [2,9; 5,6]	4,3 [2,7; 5,7]	3,4 [2,9; 4,2]	>0,05
MAGE, ммоль/л	7,6 [4,6; 8,9]	8,15 [6,45; 9,3]	5,5 [4,3; 8,2]	<0,05
ADRR	45,95 [28,9; 57,8]	49,7 [42,1; 59,8]	27,85 [24,3; 47,2]	<0,05

содержания креатина, фосфокреатина и N-ацетиласпартата в сером веществе головного мозга справа, увеличение содержания N-ацетиласпартата в белом веществе, фосфокреатина в гиппокампе справа и слева и N-ацетиласпартата в гиппокампе справа ($p < 0,05$). При прицельном исследовании содержания креатина и фосфокреатина в области гиппокампа обнаружено значимое снижение содержания этих соединений в гиппокампе с обеих сторон, особенно в задних отделах ($p < 0,001$) у пациентов с СД1.

На основании результатов непрерывного мониторинга гликемии были рассчитаны коэффициенты ее вариабельности. Вначале расчет был проведен для всех пациентов, затем пациенты были разделены по принципу получаемой инсулинотерапии (табл. 4).

Дополнительные результаты исследования

Было установлено, что пациенты, получающие инсулинотерапию в режиме множественных инъекций, имеют худшие значения коэффициентов LI, HBG1, MAGE и ADRR, чем пациенты, находящиеся на режиме помповой инсулинотерапии ($p < 0,05$) (см. табл. 4).

Для оценки связи между показателями углеводного обмена и когнитивной дисфункции был проведен корреляционный анализ, обнаруживший значимые связи (табл. 5).

Отрицательное влияние на суммарный результат MoCa-теста оказывали, в частности, LI ($r = -0,34$; $p = 0,008$), MODD ($r = -0,36$; $p = 0,005$) и ADRR ($r = -0,28$; $p = 0,032$). Также выявлена отрицательная корреляция между индексом CONGA и объемом левого гиппокампа ($r = -0,27$; $p = 0,044$).

Таблица 5. Взаимосвязь показателей углеводного обмена с суммарными результатами MoCa-теста

Показатель углеводного обмена	MoCa-тест (<i>n</i> =120)	<i>p</i>
HbA _{1c}	-0,54*	<0,001
Гликемия натощак	-0,51*	$p < 0,001$
SD, ммоль/л	-0,58*	<0,001

При сопоставлении данных ПМРС и коэффициентов вариабельности гликемии была отмечена прямая корреляция коэффициента CONGA с содержанием N-ацетиласпартата в сером веществе слева ($r = 0,3$; $p = 0,024$), креатина ($r = 0,38$; $p = 0,003$) и фосфокреатина ($r = 0,49$; $p < 0,001$) в гиппокампе справа, фосфокреатина в сером веществе справа ($r = 0,28$; $p = 0,036$). Между коэффициентом LI и содержанием фосфокреатина в гиппокампе справа ($r = -0,3$; $p = 0,023$) и холина в гиппокампе слева ($r = -0,27$; $p = 0,044$) имелась обратная корреляционная связь. J-index прямо коррелировал с уровнями креатина ($r = 0,29$; $p = 0,03$) и фосфокреатина ($r = 0,3$; $p = 0,022$) в сером веществе справа, а коэффициент LBG1 — с содержанием N-ацетиласпартата в гиппокампе слева ($r = 0,33$; $p = 0,012$) и белом веществе ($r = 0,29$; $p = 0,026$). Имелась прямая связь между коэффициентом MODD и уровнем N-ацетиласпартата в сером веществе слева ($r = 0,43$; $p = 0,001$) и обратная — между коэффициентом ADRR и содержанием этого соединения в сером веществе справа ($r = 0,27$; $p = 0,041$) и фосфокреатина в белом веществе ($r = 0,3$; $p = 0,02$). Статистически значимых корреляций между результатами ПМРС и коэффициентами SD, HBG1 и MAGE обнаружено не было.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не возникли.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

У пациентов с СД1 выявлены когнитивная дисфункция (в частности, снижение памяти и внимания), атрофия серого вещества и увеличение объема белого вещества головного мозга. Корреляционный анализ обнаружил отрицательную связь между результатами МоСа-теста и уровня HbA_{1c} и глюкозы плазмы натощак. Также было показано наличие связей между отдельными коэффициентами вариабельности гликемии и результатами МоСа-теста, объемом гиппокампа слева и содержанием основных метаболитов в клетках головного мозга.

Обсуждение основного результата исследования

Нарушения процессов памяти и внимания у пациентов с СД1 были обнаружены в ряде крупных исследований [7–10]. М. Rizzo и соавт. [11] при обследовании пациентов с СД 2-го типа обнаружили влияние вариабельности гликемии (но не уровней глюкозы плазмы или HbA_{1c}) на когнитивные функции, оцененные с помощью МоСа-теста. В более позднем исследовании Y. Zhong и соавт. [12] у больных СД выявили отрицательные корреляционные связи между результатами MMSE и коэффициентами MAGЕ и MODD вне зависимости от возраста и пола пациентов, гликемического контроля, наличия артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Однако в нашем исследовании была обнаружена связь результатов нейропсихологического тестирования не только с отдельными показателями вариабельности гликемии, но и с уровнем глюкозы плазмы натощак и HbA_{1c}.

Наши данные указывают на наличие метаболических нарушений в клетках гиппокампа при СД1. L. Wisse и соавт. [13], проанализировавшие результаты 3 крупных исследований пациентов с СД 2-го типа, не выявили атрофии гиппокампа. Снижение содержания креатина в гиппокампе на фоне ослабления памяти обнаружено Е.В. Ларионовой [14].

В нашем исследовании впервые выявлена связь вариабельности гликемии с объемом гиппокампа и метаболическим составом клеток головного мозга в различных анатомических областях у пациентов с СД1. Отрицательная связь между коэффициентом CONGA и объемом левого гиппокампа может свидетельствовать о вкладе длительной гипергликемии в

развитие атрофии гиппокампа, которая в свою очередь может приводить к нарушениям процессов памяти и внимания. Наличие положительных и отрицательных корреляций между коэффициентами вариабельности гликемии, в частности CONGA, LI и LBGI, и уровнем ряда метаболитов свидетельствует о влиянии гипер- и гипогликемии на биохимические процессы в клетках головного мозга.

Ограничения исследования

Хотя нарушения, выявленные при МРТ и ПМРС, вероятно, не являются прямым следствием мгновенных отклонений коэффициентов вариабельности от нормы, это все же могло иметь значение. Отсутствие аналогичных исследований требует осторожности при трактовке полученных результатов, так как препятствует их сопоставлению с ранее полученными данными.

Заключение

У пациентов с СД1 и когнитивной дисфункцией имеется ряд анатомических и метаболических нарушений в головном мозге — в частности снижение объема серого вещества и увеличение объема белого вещества, а также снижение содержания креатина и фосфокреатина в гиппокампе. Важную роль в этом процессе играет хроническая гипергликемия, которая, несомненно, оказывает негативное влияние на когнитивную сферу. Однако мы выявили отрицательную роль и вариабельности гликемии, обнаружив прямые и обратные корреляционные связи коэффициентов вариабельности гликемии со структурными и метаболическими характеристиками головного мозга. Полученные данные могут способствовать разработке терапевтических подходов к коррекции когнитивных нарушений при сахарном диабете.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Научное исследование выполнено при поддержке гранта Фонда содействия инновациям №11896ГУ/2017, средств Фонда науки ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Участие авторов:

Концепция и научное руководство исследования — Ю.Г. Самойлова, Н.Г. Жукова; сбор материала — М.А. Ротканк, М.В. Матвеева; статистическая обработка результатов — И.В. Толмачев, М.А. Ротканк; написание текста рукописи — М.А. Ротканк; редактирование текста рукописи — Ю.Г. Самойлова, Д.А. Кудлай. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили ее финальную версию.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Peyster TA, Balo AK, Buckingham BA, et al. Glycemic variability percentage: a novel method for assessing glycemic variability from continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(1):6-16. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0187>
2. Duarte JM. Metabolic alterations associated to brain dysfunction in diabetes. *Aging Dis.* 2015;6(5):304-321. doi: <https://doi.org/10.14336/ad.2014.1104>
3. Ronnema E, Zethelius B, Sundelof J, et al. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71(14):1065-1071. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2017.0187>
4. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70148-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70148-2)
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. — 7-й выпуск. // *Сахарный Диабет.* — 2015. — Т. 18. — № 1s. — С. 1—112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. / Dedov II, Shestakova MV, Editors. Standards of specialized diabetes care. 7th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(1s):1-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm7078>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. — 8-й выпуск. // *Сахарный Диабет.* — 2017. — Т. 20. — № 1s. — С. 1—121. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. / Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. 8th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2017;20(1s):1-121. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/dm20171s8>
7. Holmes CS, Richman LC. Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes. *J Dev Behav Pediatr.* 1985;6(6):323-326. doi: <https://doi.org/10.1097/00004703-198512000-00001>
8. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia.* 1993;36(4):329-334. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00400236>
9. Ryan CM, Williams TM. Effects of insulin-dependent diabetes on learning and memory efficiency in adults. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1993;15(5):685-700. doi: <https://doi.org/10.1080/01688639308402589>
10. Brands AMA, Biessels GJ, De Haan EHF, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a metaanalysis. *Diabetes Care.* 2005;28(3):726-735. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726>
11. 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;33(10):2169-2174. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-0389>
12. Zhong Y, Zhang Xy, Miao Y, et al. The relationship between glucose excursion and cognitive function in aged type 2 diabetes patients. *Biomed Environ Sci.* 2012;25(1):1-7. doi: <https://doi.org/10.3967/0895-3988.2012.01.001>
13. Wisse LE, De Bresser J, Geerlings MI, et al. Global brain atrophy but not hippocampal atrophy is related to type 2 diabetes. *J Neuro Sci.* 2014;344(1-2):32-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.008>
14. Ларионова Е.В. Магнитно-резонансная спектроскопия в исследовании мнестической деятельности. // *Вестник Московского университета. Серия 14: Психология.* — 2013. — № 3. — С. 59—72. [Larionova EV. Magnetic resonance spectroscopy in the study of mnesic activity. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya Xiv, Psikhologiya.* 2013;(3):59-72. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Ротканк Мария Алексеевна [Maria A. Rotkank, MD]; адрес: Россия, 634050, Томск, улица Московский тракт, д. 2 [address: 2, Moskovsky trakt street, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6921-2859>; eLibrary SPIN: 1453-1060; e-mail: rotkank.mariya@mail.ru

Самойлова Юлия Геннадьевна, д.м.н., профессор [Luliia G. Samoilova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>; eLibrary SPIN: 8644-8043; e-mail: samoilova_y@inbox.ru

Жукова Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор [Natali G. Zhukova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>; eLibrary SPIN: 6982-5313; e-mail: znatali@yandex.ru

Матвеева Мария Владимировна, к.м.н. [Mariia V. Matveeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>; eLibrary SPIN: 3913-5419; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Толмачев Иван Владиславович, к.м.н. [Ivan V. Tolmachev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>; eLibrary SPIN: 1074-1268; e-mail: ivantolm@mail.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, д.м.н. [Dmitrii A. Kudlai, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4212-3848>; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: d62@lenta.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.02.2018. Одобрена к публикации: 26.08.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., Матвеева М.В., Толмачев И.В., Кудлай Д.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования // *Проблемы эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №5. — С.286-291. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9589>

TO CITE THIS ARTICLE:

Samoilova IG, Rotkank MA, Zhukova NG, Matveeva MV, Tolmachev IV, Kudlai DA. The variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance methods. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):286-291. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9589>