https://doi.org/10.17116/jnevro20181184148-51

Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Ю.Г. САМОЙЛОВА[1], М.А. РОТКАНК[1]*, Н.Г. ЖУКОВА[1], М.В. МАТВЕЕВА[1], И.В. ТОЛМАЧЕВ[1], Д.А. КУДЛАЙ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия; [2]ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва, Россия

Цель исследования. Проанализировать связь между маркерами когнитивных нарушений и вариабельностью гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1). **Материал и методы.** Обследованы 120 больных с СД1 и 36 здоровых, составивших группу контроля. Проведены нейропсихологическое тестирование (шкала МоСА), магнитно-резонансная томография и протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга, а также определены показатели углеводного обмена (глюкоза крови натощак, гликированный гемоглобин и коэффициенты вариабельности гликемии). **Результаты и заключение.** Получены данные о снижении выполнения тестов по шкале МоСА (в частности, по заданиям на домены памяти и внимания), атрофических изменениях коры головного мозга и нарушениях содержания основных метаболитов клеток головного мозга у пациентов с СД1 в сравнении с группой контроля. Найден ряд положительных и отрицательных корреляционных связей между выявленными нарушениями и коэффициентами вариабельности гликемии у пациентов с СД1. Выявленные связи свидетельствуют о значительном отрицательном влиянии высоких уровней вариабельности гликемии на состояние когнитивных функций у пациентов с СД1.

Ключевые слова: *когнитивные нарушения, сахарный диабет, вариабельность гликемии, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия.*

Markers for cognitive impairments and variability of glycaemia in patients with type 1 diabetes mellitus

YU.G. SAMOILOVA, M.A. ROTKANK, N.G. ZHUKOVA, M.V. MATVEEVA, I.V. TOLMACHEV, D.A. KUDLAY

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

Objective. To analyze the relationship between the markers of cognitive impairment and the variability of glycaemia in patients with DM type 1. **Material and methods.** Patients with DM type 1 and people without DM (the control group) were examined. Neuropsychological testing (MoCA-test), brain MRI and proton magnetic resonance spectroscopy of the brain, as well as parameters of carbohydrate metabolism (fasting blood glucose, glycated hemoglobin and glycemic variability coefficients) were used. **Results and conclusion.** Data on the decrease in the overall performance of the MoCA-test (in particular, on assignments to memory and attention domains), atrophic changes in the cerebral cortex and violations of the content of the main metabolites of brain cells in patients with DM type 1 in comparison with the control group were obtained. A number of positive and negative correlations between these disorders and coefficients of glycemic variability were found in patients with DM type 1. The results suggest a significant negative effect of high levels of glycaemia variability on cognitive functions in patients with DM type 1.

Keywords: *cognitive impairments, diabetes mellitus, variability of glycaemia, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy.*

Сахарный диабет (СД) — важный фактор риска развития когнитивных нарушений [1—3], которые являются проявлением диабетической энцефалопатии [4]. Однако часто тяжесть этого осложнения и его негативное влияние на состояние и качество жизни пациентов недооцениваются [5], когнитивные нарушения остаются недиагностированными и, как следствие, пациенты не получают необходимое лечение.

В ряде исследований [2, 3, 6] показано отрицательное влияние плохого гликемического контроля на состояние когнитивных функций. На сегодняшний день в литературе [5] описаны маркеры, ассоциированные с когнитивными нарушениями при СД, такие как атрофические изменения головного мозга, выявленные при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ), и изменения метаболизма клеток головного мозга, выявленные с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС).

Цель исследования — проанализировать связь между маркерами когнитивных нарушений и вариабельностью гликемии у пациентов с СД 1-го типа (СД1).

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: rotkank.mariya@mail.ru; ORCID org/0000-0002-6921-2859

Материал и методы

В исследование были включены 120 пациентов с СД1 (основная группа) и 36 здоровых, сопоставимых по полу, возрасту, социальному статусу и уровню образования (группа контроля).

Обследованным были проведены нейропсихологическое тестирование с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA), исследование с помощью МРТ, ПМРС, а также определение показателей углеводного обмена.

Для оценки состояния углеводного обмена выполнялись следующие исследования:

— определение уровня глюкозы в крови глюкозооксидазным методом;

— определение гликированного гемоглобина методом жидкостной хроматографии;

— непрерывное мониторирование гликемии сенсором глюкозы Enlite («Medtronic», США) с дальнейшим расчетом коэффициентов вариабельности гликемии на калькуляторе EasyGV (Оксфорд, Англия): стандартного отклонения, индекса длительного повышения гликемии, индекса лабильности гликемии, индикатора качества контроля гликемии (индекс J), индекса риска гипогликемии, индекса риска гипергликемии, среднего значения суточных различий, средней амплитуды колебаний гликемии, среднего значения риска гипогликемии.

МРТ и ПМРС головного мозга осуществляли с помощью аппарата Magnetom Symphony 1,5T («Siemens», Германия). По результатам МРТ с использованием программы FreeSurfer (США) проводили автоматическую сегментацию головного мозга с вычислением объемов серого и белого вещества коры больших полушарий и объемов гиппокампов. До результатам ПМРС определяли содержание N-ацетиласпартата, холина, креатина и креатинфосфата в ткани головного мозга путем усреднения данных.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом СибГМУ (заключение №4320/1 от 02.11.15).

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics 20.0 («International Business Machines Corp.», США). С помощью *W*-теста Шапиро—Уилка проводили проверку на нормальность распределения признака, выполняли расчет медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3] для ненормально распределенных значений. Различия между группами для независимых данных оценивали по Z-критерию Манна—Уитни, для зависимых данных — по критерию Вилкоксона (различия считали значимыми при $p<0,05$). Для качественных показателей достоверность различий оценивали по критерию χ^2.

Результаты

Оценка состояния углеводного обмена показала наличие значимых различий между основной группой и группой контроля по показателям глюкозы в крови натощак и гликированного гемоглобина **(табл. 1)**.

Проведенное нейропсихологическое тестирование с использованием шкалы MoCA выявило снижение баллов как по отдельным заданиям (часы, внимание и отсроченное воспроизведение), так и общего балла **(табл. 2)**, что указывает на нарушения в доменах памяти и внимания у пациентов с СД1.

У 58 пациентов с СД1 было проведено непрерывное мониторирование гликемии, по результатам которого были рассчитаны коэффициенты вариабельности гликемии: стандартное отклонение — 6,25 [3,1; 7,7] ммоль/л, индекс

Таблица 1. **Сравнительная характеристика обследованных групп**

Показатель	Основная группа			Группа контроля			*p*
	мужчины (*n*=63)	женщины (*n*=57)	всего (*n*=120)	мужчины (*n*=20)	женщины (*n*=16)	всего (*n*=36)	
Возраст, годы	28 [26; 30]	29 [27; 33]	29 [25; 32]	29 [26; 34]	30 [26; 33]	30 [26; 33]	
Глюкоза в крови натощак, ммоль/л	8,7 [7,5; 9,6]	8,5 [7,0; 9,7]	8,6 [7,3; 9,6]	4,8 [4,0; 5,2]	4,5 [4,1; 5,3]	4,6 [4,2; 5,3]	<0,05
Гликированный гемоглобин, %	7,9 [7,6; 8,7]	8,3 [7,5; 9,0]	8,4 [7,5; 8,9]	4,8 [4,7; 5,0]	4,9 [4,8; 5,1]	4,8 [4,7; 5,1]	<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2—4 данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [Q1; Q3]).

Таблица 2. **Результаты нейропсихологического тестирования обследованных групп по шкале MoCA**

Тест	Основная группа (*n*=120)	Группа контроля (*n*=36)
Альтернирующий путь	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Куб	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Часы	3 [2; 3]*	3 [3; 3]*
Называние	3 [3; 3]	3 [3; 3]
Внимание	4 [3; 5]*	6 [5; 6]*
Повторение фразы	2 [1,5; 2]	2 [2; 2]
Беглость речи	1 [1; 1]	1 [1; 1]
Абстракция	2 [2; 2]	2 [2; 2]
Отсроченное воспроизведение	4 [3; 4]*	5 [5; 5]*
Ориентация	6 [6; 6]	6 [6; 6]
Общий балл	26 [25; 26]*	29 [29; 29,5]*

Примечание. * — $p<0,05$.

длительного повышения гликемии — 4,65 [3,3; 7,3] ммоль/л, индекс лабильности гликемии — 4,25 [3,3; 5,1] ммоль/л^2/час, индикатор качества контроля гликемии (индекс J) — 54,15 [22,4; 73,6], индекс риска гипогликемии — 3,85 [2,6; 5,2], индекс риска гипергликемии — 7,75 [5,6; 12,5], среднее значение суточных различий — 3,85 [2,9; 5,6] ммоль/л, средняя амплитуда колебаний гликемии — 7,6 [4,6; 8,9] ммоль/л, среднее значение риска гипогликемии — 45,95 [28,9; 57,8].

Кроме того, 58 пациентам с СД1 и 20 здоровым группы контроля провели исследование головного мозга с помощью МРТ и ПМРС. После обработки результатов МРТ головного мозга в программе FreeSurfer были получены данные по объемам серого и белого вещества коры больших полушарий и гиппокампов **(табл. 3)**. Выявили значимое снижение объема серого вещества коры головного мозга с одновременным значимым увеличением объема белого вещества. По объемам гиппокампов значимой разницы не обнаружено.

По результатам ПМРС головного мозга были выявлены изменения, указанные в **табл. 4**.

Анализ корреляционных связей между коэффициентами вариабельности гликемии и результатами нейропсихологического тестирования выявил значимую отрицательную связь между индексом лабильности гликемии и тестом на внимание (r= –0,325; p=0,013) и общим баллом по шкале МоСА (r= –0,344; p=0,008). Также общий балл по шкале МоСА значимо отрицательно коррелировал со средним значением суточных различий (r=–0,364; p=0,005) и со средним значением риска гипогликемии (r= –0,281; p=0,032).

При анализе связи между результатами автоматической сегментации головного мозга и коэффициентами вариабельности гликемии выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между объемом гиппокампа слева и индексом длительного повышения гликемии (r= –0,265; r=0,044).

Индекс длительного повышения гликемии в свою очередь имел значимую положительную корреляционную связь с содержанием N-ацетиласпартата в сером веществе коры головного мозга слева (r=0,296; p=0,024), креатина в правом гиппокампе (r=0,383; p=0,003), креатинфосфата в сером веществе коры головного мозга справа (r=0,277; p=0,036) и правом гиппокампе (r=0,485; p<0,001).

Индекс лабильности гликемии значимо отрицательно коррелировал с содержанием холина в левом гиппокампе (r= –0,266; p=0,044) и содержанием креатинфосфата в правом гиппокампе (r= –0,299; p=0,023).

Индикатор качества контроля гликемии (индекс J) имел значимую положительную корреляционную связь с содержанием креатина (r=0,286; p=0,030) и креатинфосфата (r=0,300; p=0,022) в сером веществе коры головного мозга справа.

Индекс риска гипогликемии значимо отрицательно коррелировал с содержанием N-ацетиласпартата в левом гиппокампе (r=0,326; p=0,012) и белом веществе головного мозга (подкорковые структуры) (r=0,326; p=0,012).

Коэффициент среднего значения суточных различий прямо значимо коррелировал с содержанием N-ацетиласпартата в сером веществе коры головного мозга слева (r=0,426; p=0,001).

Также положительную корреляционную связь имел коэффициент среднего значения риска гипогликемии и содержания N-ацетиласпартата в сером веществе коры головного мозга справа (r=0,269; p=0,041) и креатинфосфата в белом веществе головного мозга (подкорковые структуры) (r=0,304; p=0,020).

Обсуждение

Полученные результаты нейропсихологического тестирования указывают на наличие значимого нарушения когнитивных функции у пациентов с СД1, особенно по доменам памяти и внимания, что подтверждается крупными метаанализами, проведенными A. Brands [2] и C. Tonoli [7].

Отсутствие значимых различий в объемах гиппокампа может быть следствием молодого возраста обследуе-

Таблица 3. **Результаты автоматической сегментации головного мозга по результатам МРТ (см^3)**

Показатель	Основная группа (n=58)	Группа контроля (n=20)
Объем серого вещества	516,95 [504,71; 542,1]*	543,19 [523,24; 554,17]*
Объем белого вещества	675,37 [661,33; 687,68]*	630,66 [625,03; 641,59]*
Объем гиппокампа слева	3,08 [2,93; 3,2]	3,09 [3; 3,24]
Объем гиппокампа справа	3,09 [2,92; 3,23]	3,01 [2,9; 3,21]

Примечание. * — p<0,05.

Таблица 4. **Содержание метаболитов в областях головного мозга по результатам ПМРС**

Метаболит и анатомическая область	Основная группа (n=58)	Группа контроля (n=20)	p
N-ацетиласпартат в гиппокампе слева	1,7 [1,46; 2,04]	1,49 [1,29; 1,81]	0,038
N-ацетиласпартат в белом веществе головного мозга (подкорковые структуры)	2,08 [1,9; 2,27]	1,87 [1,71; 1,94]	<0,001
N-ацетиласпартат в сером веществе коры головного мозга справа	2,39 [2,2; 2,56]	2,5 [2,33; 2,77]	0,034
Креатин в сером веществе коры головного мозга справа	1,24 [1,03; 1,42]	1,42 [1,34; 1,46]	0,005
Креатинфосфат в левом гиппокампе	1,4 [1,19; 1,64]	1,29 [0,96; 1,43]	0,018
Креатинфосфат в правом гиппокампе	2,12 [1,52; 2,55]	1,35 [1,17; 1,71]	0,001
Креатинфосфат в сером веществе коры головного мозга справа	1,44 [1,24; 1,84]	1,79 [1,39; 2,46]	0,030

мых, так как снижение количества синаптических связей в гиппокампах происходит с увеличением возраста и может приводить к атрофии и появлению нарушений памяти [8]. Однако даже при отсутствии анатомических дефектов гиппокампов у больных с СД1 по сравнению с группой контроля в ходе исследования выявлены нарушения памяти и внимания — когнитивных доменов, за функционирование которых отвечают гиппокампы. При этом выявленные метаболические нарушения в гиппокампах, такие как снижение содержания креатинфосфата (метаболит, отвечающий за обменные процессы в тканях) [9—11], могут свидетельствовать о начинающихся повреждениях в нейрональной ткани, которые в дальнейшем могут привести к атрофическим изменениям.

В ходе корреляционного анализа получены данные о связи между индексом длительного повышения гликемии, индексом лабильности гликемии, индикатором качества контроля гликемии (индекс J), индексом риска гипогликемии, коэффициентами среднего значения суточных различий и среднего значения риска гипогликемии и результатами ПМРС головного мозга. Это может указывать на отрицательное воздействие вариабельности гликемии на метаболический состав ткани головного мозга. К сожалению, отсутствие в литературе данных о связи между когнитивными нарушениями и коэффициентами вариабельности гликемии не позволяет сравнить полученные нами результаты с уже имеющимися работами.

Таким образом, изучение влияния вариабельности гликемии на состояние когнитивных функций и головного мозга в целом является перспективным как для неврологии, так и для эндокринологии, поскольку оно сможет помочь снижению частоты развития диабетической энцефалопатии, повышению качества жизни и приверженности к лечению у пациентов с СД1.

Выявленные связи между коэффициентами вариабельности гликемии и маркерами когнитивных нарушений у пациентов с СД1 свидетельствуют о значительном отрицательном влиянии высоких уровней вариабельности на состояние когнитивных функций. Снижение вариабельности гликемии может способствовать замедлению развития когнитивных нарушений и, как следствие, профилактике возникновения деменции в динамике с увеличением возраста пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurology.* 2006;5:64-74. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70284-2
2. Brands AMA, Biessels GJ, de Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The Effects of Type 1 Diabetes on Cognitive Performance: A meta-analysis. Diabetes Care. *American Diabetes Association.* 2005;28(3):726-735. https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.726
3. Kodl CrT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews.* 2008;29(4):494-511. https://doi.org/10.1210/er.2007-0034
4. De Jong RN. The nervous system complications in diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. *J Nerv Ment Dis.* 1950;111:181-206.
5. Zhao X, Han Q, Lv Y, Sun L, Gang X, Wang G. Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: evidence from clinical studies. *Oncotarget.* 2017;9(7):7710-7726. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23284
6. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann NY Acad Sci.* 2015;1353:60-71. https://doi.org/10.1111/nyas.12807
7. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Pattyn N, Buyse L, Piacentini MF, Berthoin S, Meeusen R. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J Diabetes.* 2014;6(6):499-513. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12193
8. Febo M, Foster TC. Preclinical Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy Studies of Memory, Aging, and Cognitive Decline. *Front Aging Neurosci.* 2016;8:158. Published online 2016 Jun 29. https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00158
9. Maheshwari SR, Fatterpekar GM, Castillo M, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy of the brain. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000;21:434-451.
10. Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:560-567. https://doi.org/10.1002/jmri.1079
11. Danielsen ER, Ross B, eds. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological disease.* New York: Marcel Dekker, Inc; 1999.