

Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете

Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Ермак Е.Е., Тонких О.С.
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

Сахарный диабет (СД) – метаболическое заболевание, которое сопровождается поражением головного мозга, проявляющимся когнитивными нарушениями (КН).

Цель исследования – изучение структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с СД в зависимости от наличия КН. **Пациенты и методы.** Обследовано 60 пациентов с СД 1-го типа и 60 с СД 2-го типа, которые были распределены в группы в зависимости от наличия КН. Для оценки КН использовали Монреальскую шкалу когнитивной дисфункции (MoCA-тест). Анализировали гликемию и ее коэффициенты вариабельности, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Сегментацию изображений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводили с помощью программы FreeSurfer и программного пакета Recon-all. Функциональную МРТ головного мозга выполняли с применением парадигм (для зоны Брока, Вернике и первичной моторной зоны).

Результаты и обсуждение. У пациентов с СД 1-го типа и КН выявлено уменьшение объема белого вещества в целом и гиппокампа справа, у пациентов с СД 2-го типа – объема серого и белого вещества. Функциональная активность первичной моторной зоны и зоны Брока при проведении заданий у пациентов с СД 1-го типа была снижена на 50%, а с СД 2-го – на 80%. Установлена связь между длительностью заболевания, возрастом пациентов, индексом вариабельности гликемии, показателями MoCA-теста и снижением объема гиппокампа, белого и серого вещества и активности моторных зон при СД 1-го и 2-го типов.

Заключение. Атрофия серого и белого вещества головного мозга, нарушение функциональной активности в моторной зоне более значительны при СД 2-го типа. Данные изменения ассоциированы с КН и вариабельностью гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет; сегментация головного мозга; функциональная магнитно-резонансная томография; когнитивные нарушения.

Контакты: Мария Владимировна Матвеева; matveeva.mariia@yandex.ru

Для ссылки: Матвеева МВ, Самойлова ЮГ, Жукова НГ и др. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):42–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46

Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus

Matveeva M.V., Samoiloa Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachev I.V., Ermak E.E., Tonkih O.S.
Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk
2, Moskovsky High Road, Tomsk 634050, Russia

Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease that is accompanied by brain injury manifested as cognitive impairment (CI).

Objective: to study cerebral structural and functional changes in patients with DM according to the presence of CI.

Patients and methods. Examinations were made in 60 patients with type 1 DM and 60 with type 2 DM who were divided into groups according to the presence of CI. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA test) was used to evaluate CI. Glycemia and its variability and the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) were analyzed. MRI brain images were segmented using the FreeSurfer program and the Recon-all software package. Brain functional MRI was performed using paradigms (for Broca's, Wernicke's and primary motor areas).

Results and discussion. Patients with type 1 DM and CI were found to have reduced volumes of the entire white matter and the right hippocampus; those with type 2 DM had decreased gray and white matter volumes. The functional activities of the primary motor and Broca's areas were reduced by 50% in patients with types 1 and by 80% in those with type 2 when conducting the tasks. A relationship was established between disease duration, patient age, glycemic variability index, MoCA test results, and decreases in the volumes of the hippocampus and white and gray matter and in the activity of motor areas in types 1 and 2 DM.

Conclusion. Gray and white matter atrophy and impaired motor area functional activity are more significant in type 2 DM. These changes are associated with CI and glycemic variability.

Keywords: diabetes mellitus; brain segmentation; functional magnetic resonance imaging; cognitive impairment.

Contact: Maria Vladimirovna Matveeva; matveeva.mariia@yandex.ru

For reference: Matveeva MV, Samoiloa YuG, Zhukova NG, et al. Cerebral structural and functional changes in diabetes mellitus. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):42–46. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-42-46

Сахарный диабет (СД) – хроническая многокомпонентная патология [1]. Заболевание поражает множество органов и систем, включая головной мозг [2]. СД – независимый фактор риска когнитивных нарушений (КН) [3, 4].

В литературе описано уменьшение объема головного мозга у взрослых с ранней манифестацией СД 1-го типа, которое ассоциировано с КН [5, 6]. Выявлено, что СД 2-го типа связан с глобальной атрофией головного мозга (на 0,2–0,6 SD). При этом КН и уменьшение объема серого и белого вещества головного мозга прогрессируют по мере увеличения длительности заболевания и выраженности инсулинорезистентности [7–9].

В литературе мы не встретили работ, посвященных изучению связи анатомических, структурных изменений головного мозга с СД, а также сравнению этих изменений при разных типах СД.

Цель исследования – анализ структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с СД в зависимости от наличия КН.

Пациенты и методы. Протокол работы был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет». Критериями невключения являлись: наличие опухолей или перенесенный инсульт; применение ноотропных, психотропных или наркотических веществ; алкоголизм; дефицит витамина В₁₂; гипотиреоз; декомпенсация сердечной недостаточности >II функционального класса; острые события за 6 мес до начала исследования.

В исследование включено 60 пациентов с СД 1-го типа и 60 с СД 2-го типа в возрасте от 18–65 лет. Затем каждую группу разделили на две равные группы по 30 пациентов в зависимости от наличия или отсутствия КН.

Для нейропсихологического тестирования использовали Монреальский опросник когнитивной дисфункции (Montreal Cognitive Assessment, MoCA), в котором максимально возможным количеством баллов считается 30, а за норму принято ≥26 баллов. Для оценки параметров углеводного обмена проводили исследование гликемии натощак глюкозооксидазным методом («Биосен», EKF diagnostic GmbH, Германия), содержания HbA1c с помощью автоматического анализатора Hitachi-911 (Chema Diagnostica, Италия). Вариабельность гликемии определяли с помощью «слепого» мониторинга в течение 14 сут (прибор iPro™2, Medtronic, США). После получения «сырых» данных с помощью программы Easy GV (version 9.0) вычисляли коэффициенты вариабельности гликемии: стандартное от-

клонение; индекс продолжительности повышения гликемии; индекс лабильности глюкозы; показатель контроля гликемии; индекс риска гипогликемии/гипергликемии; среднесуточные различия уровня глюкозы; среднюю амплитуду колебаний гликемии и среднее значение риска гипогликемических состояний.

МРТ головного мозга проводили в лечебно-диагностическом центре Медицинского института имени Березина Сергея по стандартной процедуре в трех проекциях (T2 4932 ms, TE90 ms, T1) с применением программ с подавлением сигнала свободной воды FLAIR.

Для подготовки данных МРТ использовали программу FreeSurfer (Laboratory for Computational Neuroimaging, США), с помощью которой анализируются данные от сечений. Сегментацию T1–T2-взвешенных изображений выполняли с помощью пакета Recon-all.

Функциональную МРТ (фМРТ) головного мозга проводили с использованием наушников, по которым передавали задания (парадигмы). Использовали следующие парадигмы: для моторной зоны – задание на сжатия пальцев в кулак (выполнялось трижды); для сенсорной зоны речи – пассивное прослушивание текста; для моторной зоны речи – активное словообразование на буквы Л, Т, М. Пациента заранее информировали о заданиях и времени исследования. Периоды активности (выполнения заданий) чередовались с периодами покоя (когда пациент должен спокойно лежать). После выполнения задания у пациента выясняли, хорошо ли он слышал задание, понятен ли был смысл прочитанного. Результаты фМРТ подвергали постпроцессинговой обработке с построением цветных карт (программа Neuro 3DBold).

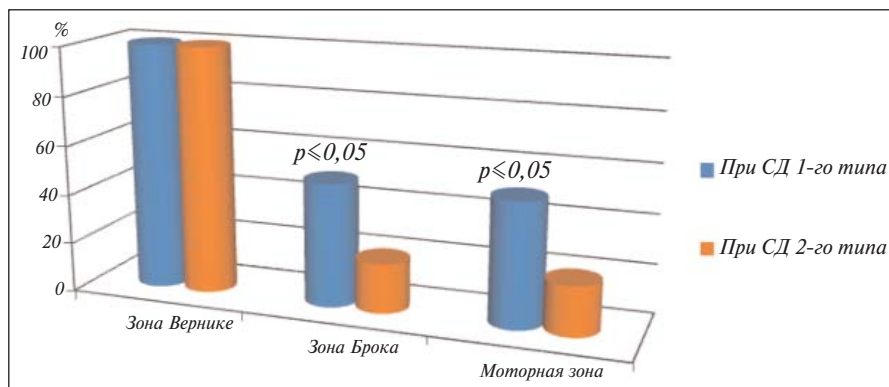
Анализ полученных данных проводили в программе IBM SPSS Statistics 19.0.0. Для описания определяли среднее арифметическое значение и ошибку при нормальном распределении, медиану – Me [25-й; 75-й перцентили] при ненормальном. Для оценки значимости использовали коэффициенты: W-теста Шапиро–Уилка, Z-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$. Для определения достоверности применяли критерий χ^2 Пирсона. Корреляционные связи рассчитывали с помощью коэффициента Спирмена.

Результаты. В исследование были включены пациенты с СД 1-го и 2-го типов, которые в дальнейшем были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия КН. Сформированные группы пациентов с СД были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, параметрам углеводного обмена (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с СД 1-го и 2-го типов

Показатель	Группа пациентов			
	с СД 1-го типа + КН (n=30)	с СД 1-го типа с отсутствием КН (n=30)	с СД 2-го типа + КН (n=30)	с СД 2-го типа с отсутствием КН (n=30)
Возраст, годы	44 (42–48)	45 (43–48)	53 (37–69)	53 (31–71)
Длительность СД, годы	13 (10–21)	13 (6–23)	10 (4–14)	9 (2–13)
HbA1c, %	8,4 (6,6–9,3)	7,4 (5,4–10,1)	8,2 (6,3–9,9)	7,9 (6,2–9,1)
Гликемия, ммоль/л	8 (5,6–18,3)	8 (7–9)	7,5 (5,6–9,0)	7,2 (7,0–7,5)
MoCA, общий балл	21 (20–22)	27 (21–29)*	20 (17–23)	27 (26–28)*

* $p < 0,05$.



Функциональная активность зон головного мозга при фМРТ у пациентов с СД 1-го и 2-го типов

Брока и моторной зоне наблюдалось ее снижение на 50% при СД 1-го типа и на 80 % при СД 2-го типа (см. рисунок).

При СД 1-го типа у пациентов с КН отмечалось уменьшение объема белого вещества и гиппокампа справа (табл. 2).

У пациентов с СД 2-го типа и наличием КН установлено уменьшение объема гиппокампа справа, серого и белого вещества (табл. 3).

С возрастом у больных с СД 1-го типа отмечено уменьшение объема белого вещества ($r=-0,793$, $p=0,006$), а также гиппокампа ($r=-0,642$, $p=0,046$).

Таблица 2. Показатели морфометрии головного мозга у пациентов с СД 1-го типа, мм³

Анатомическая область	Пациенты с СД 1-го типа		p
	с КН	без КН	
Серое вещество головного мозга, в том числе:	477 933,45 (412 144–586 548)	494 427,05 (457 669–519 187)	0,472
левая гемисфера	239 639,62 (204 262–292 851)	244 241,28 (228 198–258 402)	0,682
правая гемисфера	238 293,83 (207 882–293 696)	250 185,77 (229 471–261 277)	0,193
Белое вещество головного мозга, в том числе:	453 316,58 (432 637–658 709)	476 286,29 (468 997–528 836)	0,392
левая гемисфера	226 867,87 (217 149–333 169)	239 950,17 (235 975–266 039)	0,672
правая гемисфера	226 448,72 (215 488–325 540)	237 965,46 (232 778–263 142)	0,003
Гиппокамп:			
слева	72,51 (71–75)	73,13 (71–75)	0,783
справа	72,36 (72–75)	73,20 (72–74)	0,048

Таблица 3. Показатели морфометрии головного мозга у пациентов с СД 2-го типа, мм³

Анатомическая область	Пациенты с СД 2-го типа		p
	с КН	без КН	
Серое вещество головного мозга, в том числе:	563 243,70 (510 424–616 064)	454 615,34 (424 333–484 645)	0,002
левая гемисфера	312 004,67 (307 005–317 005)	226 822,41 (208 253–329 059)	0,038
правая гемисфера	319 058,91 (309 059–329 059)	227 792,93 (216 080–242 818)	0,019
Белое вещество головного мозга, в том числе:	663 708,70 (658 709–668 709)	472 668,50 (444 807–537 620)	0,002
левая гемисфера	306 853,00 (301 853–311 853)	238 402,20 (221 356–270 648)	0,722
правая гемисфера	309 284,94 (304 285–314 285)	233 810,48 (223 450–266 972)	0,023
Гиппокамп:			
слева	74,78 (74–76)	72,99 (72–75)	0,382
справа	73,58 (73–75)	72,22 (72–75)	0,042

При анализе гликемии при СД 1-го типа отмечено повышение коэффициента вариabilityности – риска гипогликемии: 6,1 (2,5–14,0) против 1,3 (1,23–1,33) и гипергликемии: 5,3 (3,5–9,5) против 2,2 (1,9–2,5), а также средней амплитуды колебаний глюкозы: 8,7 (4,9–9,9) против 5,76 (3,7–6,17), $p<0,05$. Тогда как при СД 2-го типа зарегистрировано увеличение лабильности гликемии: 15,0 (7,70–34,30) против 3,5 (0,99–5,1) и качества контроля гликемии: 6,5 (0,35–25,17) против 1,55 (0,06–3,5), $p<0,05$.

При оценке фМРТ для обоих типов СД была характерна адекватная оксигенация зоны Верника, тогда как в зоне

Кроме того, у пациентов с увеличением длительности заболевания снижается активность зоны Брока ($r=-0,738$, $p=0,015$) и первичной моторной зоны ($r=-0,738$, $p=0,015$). Индекс лабильности гликемии ассоциирован с уменьшением гиппокампа ($r=-0,685$, $p=0,029$) и функциональной активности зоны Брока ($r=-0,870$, $p=0,01$) и первичной моторной коры ($r=-0,870$, $p=0,01$).

Повышенный индекс риска гипергликемии при СД 2-го типа зарегистрирован у пациентов с меньшим объемом белого вещества в целом ($r=-0,998$, $p=0,040$). Более часто снижение активности в зоне Брока и моторной коре диаг-

ностировали у пациентов с КН и полиневропатией ($r=-1,0$, $p \leq 0,001$; $r=-1,0$, $p \leq 0,001$). С увеличением возраста пациентов отмечалось более выраженное уменьшение объема серого ($r=-1,0$; $p \leq 0,001$) и белого ($r=-0,9$; $p \leq 0,001$) вещества.

Обсуждение. Изучение структурных и функциональных изменений головного мозга при СД имеет огромное теоретическое и практическое значение. На современном этапе развития нейроэндокринологии СД рассматривается как важный фактор формирования когнитивной дисфункции [4, 10, 11]. В нашем исследовании отмечено, что у больных с СД 1-го и 2-го типов когнитивная дисфункция была представлена легкими и умеренными нарушениями, что согласуется с данными российских и зарубежных авторов [4, 12]. При этом пациенты с СД 1-го и 2-го типов относились к средней возрастной группе (44 и 53 года соответственно), в то же время в представленных ранее исследованиях основной причиной деменции при СД считались изменения, усугублявшиеся с возрастом [12, 13]. По-видимому, большее значение все-таки имеют время манифестации и длительность СД [14]. Так, давность СД в настоящем исследовании превышала 5 лет и составляла 13 лет для СД 1-го типа и 9 лет СД 2-го типа. Более весомый вклад в развитие КН при СД вносит дисгликемия [15, 16]. Мы выявили, что не само по себе ее повышение или снижение, а именно флюктуация уровня глюкозы плазмы больше соотносится с изменением как структурных показателей, так и когнитивных функций. Что касается варибельности метаболических параметров, то, по данным S. Lee и соавт. [17], она наиболее выражена у пациентов с СД молодого возраста. Однако, как оказалось, в группе больных СД 2-го типа этот параметр также значительно влияет на описанные выше показатели морфометрии головного мозга и нейропсихологические тесты. По-видимому, в пожилом возрасте эту связь труднее проследить, поскольку существуют и другие многочисленные факторы риска деменции и реже проводится непрерывное мониторирование гликемии [17, 18]. В то же время в тайваньском исследовании у больных с СД 2-го типа было подтверждено, что флюктуации уровня глюкозы и высокий уровень HbA1c связаны с риском развития болезни Альцгеймера независимо от наличия традиционных факторов риска [19]. В предыдущем исследовании мы показали влияние противодиабетической терапии на изменение когнитивных функций, однако при анализе морфометрических и функциональных параметров головного мозга значимых корреляций с использованием лекарственных средств не выявлено [20].

По нашим данным, при оценке фМРТ активность моторной и сенсорной зон речи снижена у пациентов с СД 1-го и 2-го типов, особенно в лобной коре при выполнении заданий увеличенной сложности, что согласуется с данными J. Li и соавт. [21].

При более подробном анализе МоСА-теста выявлено снижение в заданиях на беглость речи, что согласуется с данными нейропсихологического исследования и нейровизуализации. Кроме того, при анализе фМРТ у пациентов с полиневропатией отмечена более сильная активность не только в соматосенсорных областях мозга, но и в зонах, отвечающих за когнитивные процессы [22]. В нашей работе также наблюдалось снижение активации этих зон при наличии полиневропатии, что говорит о связи микроангиопатии и КН при СД. Таким образом, изменения, выявленные при фМРТ у пациентов с СД, могут быть предиктором когнитивного снижения [23].

При проведении МРТ обнаруживаются атрофия серого и белого вещества, которые связаны с когнитивным снижением при СД [24, 25]. В основном определяется уменьшение объемов головного мозга в корковых областях, включая затылочную, нижнюю лобную и парагиппокампальную области [26, 27]. В настоящем исследовании при СД и КН зарегистрировано уменьшение объема белого вещества и гиппокампа справа. Эти изменения прогрессируют с увеличением длительности заболевания и возраста, а также варибельности гликемии. Уменьшение размеров гиппокампа отмечено в других экспериментальных и клинических исследованиях при СД [27, 28]. Тяжелая гипогликемия в анамнезе ассоциирована с меньшим объемом серого вещества в левой верхней височной области, тогда как хроническая гипергликемия – с изменением объема серого вещества в правой задней теменной и правой префронтальной областях. Примечательно, что снижение варибельности гликемического контроля приводит к уменьшению темпов атрофии мозговой ткани [29].

Заключение. Таким образом, в нашем исследовании у пациентов с СД обоих типов выявлены атрофия серого, белого вещества головного мозга и гиппокампа, а также нарушение оксигенации в моторной зоне. Данные изменения ассоциировались с КН и варибельностью гликемии.

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу центра МРТ Медицинского института имени Березина Сергея г. Томска.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Xia W, Chen YC, Luo Y, et al. Decreased Spontaneous Brain Activity and Functional Connectivity in Type 1 Diabetic Patients Without Microvascular Complications. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51(6):2694-2703. doi: 10.1159/000495960. Epub 2018 Dec 12.
- Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016 Oct;71(7):563-576. doi: 10.1037/a0040455.
- Ruis C, Biessels GJ, Gorter KJ, et al. Cognition in the early stage of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1261-5. doi: 10.2337/dc08-2143. Epub 2009 Apr 14.
- Захаров ВВ, Вахнина НВ. Практические алгоритмы ведения пациентов с когнитивными нарушениями. *Медицинский Совет*. 2019;(6):27-33. [Zakharov VV, Vakhnina NV. Practical algorithms for managing patients with cognitive impairments. *Meditinskii sovet*. 2019;(6): 27-33. (In Russ.)].
- Franc DT, Kodl CT, Mueller BA, et al. High connectivity between reduced cortical thickness and disrupted white matter tracts in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2011 Jan;60(1): 315-9. doi: 10.2337/db10-0598. Epub 2010 Oct 27.
- Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1431-7. doi: 10.2337/diacare.28.6.1431.
- Van Harten B, de Leeuw FE, Weinstein HC, et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006 Nov; 29(11):2539-48. doi: 10.2337/dc06-1637.
- Kooistra M, Geerlings MI, Mali WP, et al; SMART-MR Study Group. Diabetes mellitus and progression of vascular brain lesions and brain atrophy in patients with symptomatic atherosclerotic disease. The SMART-MR study.

- J Neurol Sci.* 2013 Sep 15;332(1-2):69-74. doi: 10.1016/j.jns.2013.06.019. Epub 2013 Jul 6.
9. Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al; WHIMS-MRI Study Group. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care.* 2013 Jan;36(1):90-7. doi: 10.2337/dc12-0555. Epub 2012 Aug 29.
10. De Bresser J, Tiehuis AM, van den Berg E, et al; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1309-14. doi: 10.2337/dc09-1923. Epub 2010 Mar 18.
11. Гацких ИВ, Веселова ОФ, Брикман ИН и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа. [Gatskikh IV, Veselova OF, Brikman IN, et al. Cognitive impairment in type 2 diabetes.] <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20805>
12. Munshi MN. Cognitive dysfunction in oldery adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017 Apr; 40(4):461-67. doi: 10.2337/dc16-1229.
13. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
14. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29-36. doi: 10.3233/JAD-161250.
15. Самойлова ЮГ, Матвеева МВ, Жукова НГ, Ротканк МА. Вариабельность гликемии и когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. Клиническая медицина. 2018;96(8):741-5.
- [Samoilova YuG, Matveeva MV, Zhukova NG, Rotkank MA. Glycemic variability and cognitive impairment in patients with type 1 diabetes. *Klinicheskaya meditsina.* 2018;96(8):741-5. (In Russ.)].
16. He J, Ryder AG, Li S, et al. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(6):1342-1353. doi:10.1111/jdi.12840
17. Lee S, Han K, Cho H, et al. Variability in metabolic parameters and risk of dementia: a nationwide population-based study. *Alzheimers Res Ther.* 2018 Oct 27;10(1):110. doi: 10.1186/s13195-018-0442-3.
18. Van Bussel FC, Backes WH, van Veenendaal TM, et al. Functional Brain Networks Are Altered in Type 2 Diabetes and Prediabetes: Signs for Compensation of Cognitive Decrements? The Maastricht Study. *Diabetes.* 2016 Aug;65(8):2404-13. doi: 10.2337/db16-0128. Epub 2016 May 23.
19. Lyoo IK, Yoon S, Renshaw PF, et al. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013 Aug 23;8(8):e71304. doi: 10.1371/journal.pone.0071304. eCollection 2013.
20. Matveeva M, Samoilova YG, Zhukova NG, et al. Antidiabetic drugs and cognitive impairment in type 2 diabetes. *Medical Science.* 2019; 23:369-74
21. Li J, Zhang W, Wang X, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals differences in brain activation in response to thermal stimuli in diabetic patients with and without diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One.* 2018 Jan 5; 13(1):e0190699. doi: 10.1371/journal.pone.0190699. eCollection 2018.
22. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, et al. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol.* 2015 Mar;14(3):329-40. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70249-2. Epub 2015 Feb 16.
23. Van Duinkerken E, Ijzerman RG, Klein M, et al. Disrupted subject-specific gray matter network properties and cognitive dysfunction in type 1 diabetes patients with and without proliferative retinopathy. *Hum Brain Mapp.* 2016 Mar;37(3):1194-208. doi: 10.1002/hbm.23096. Epub 2015 Dec 23.
24. Antenor-Dorsey JA, Meyer E, Rutlin J, et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2013 Feb; 62(2):581-9. doi: 10.2337/db12-0696. Epub 2012 Nov 8.
25. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes.* 2006 Feb;55(2):326-33. doi: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0520.
26. Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2009 Mar;32(3):445-50. doi: 10.2337/dc08-1657. Epub 2009 Jan 16.
27. Choi J, Chandrasekaran K, Demarest TG, et al. Brain diabetic neurodegeneration segregates with low intrinsic aerobic capacity. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014 Aug;1(8):589-604. doi: 10.1002/acn3.86. Epub 2014 Aug 19.
28. Hershey T, Perantie DC, Wu J, et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):236-41. doi: 10.2337/db09-1117. Epub 2009 Oct 15.
29. Erus G, Battapady H, Zhang T, et al. Spatial patterns of structural brain changes in type 2 diabetic patients and their longitudinal progression with intensive control of blood glucose. *Diabetes Care.* 2015 Jan;38(1):97-104. doi: 10.2337/dc14-1196. Epub 2014 Oct 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.03.2020/30.04.2020/10.05.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке гранта Президента Российской Федерации, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was supported by a grant of the President of the Russian Federation, agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Матвеева М.В. <https://orcid.org/0000-0001-9966-6686>

Самойлова Ю.Г. <https://orcid.org/0000-0002-2667-4842>

Жукова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Толмачев И.В. <https://orcid.org/0000-0002-2888-5539>

Ермак Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-2940-6515>

Тонких О.С. <https://orcid.org/0000-0003-0589-0260>