

УДК 616.379-008.64-06:616.831-07
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-189-194>

Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете (литературный обзор)

**Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Бразовский К.С.,
Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Тонких О.С.**

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) связан с изменениями в структуре головного мозга и ухудшением когнитивных функций от легкой до умеренной степени по данным нейропсихологического тестирования. В условиях растущей эпидемии СД и увеличения числа людей, доживающих до старости, когнитивная дисфункция, ассоциированная с СД, может иметь серьезные последствия для будущего общественного и практического здравоохранения. Хроническая гипергликемия, тяжелые эпизоды гипогликемии и микрососудистые осложнения являются важными факторами риска, общими для СД 1-го и 2-го типа. Также СД связан со структурными и функциональными изменениями в головном мозге, которые возможно диагностировать посредством различных вариантов магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В представленном обзоре рассмотрены исследования, проведенные за последние два десятилетия, чтобы улучшить понимание того, как СД влияет на функцию и структуру головного мозга. Также описаны изменения, характерные для СД 1-го и 2-го типа при проведении стандартной, функциональной МРТ и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, и их особенности.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, нейровизуализационные методики.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Толмачев И.В., Бразовский К.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Тонких О.С. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете (литературный обзор). *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (2): 189–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-189-194>.

Neuroimaging methods for assessing the brain in diabetes mellitus (literature review)

**Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachov I.V., Brazovskiy K.S.,
Leiman O.P., Fimushkina N.Yu., Rotkank M.A.**

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

✉ Matveeva Maria Vladimirovna, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is associated with changes in the structure of the brain and deterioration of cognitive functions from mild to moderate according to neuropsychological testing. With the growing DM epidemic and the increasing number of people living to old age, cognitive dysfunctions associated with DM can have serious consequences for the future of public and practical health. Chronic hyperglycemia, severe episodes of hypoglycemia, and microvascular complications are important risk factors common for type 1 and type 2 diabetes. DM is also associated with structural and functional changes in the brain, which can be diagnosed by various types of magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. In this review, we investigate studies conducted over the past two decades to improve the understanding of how DM effects the brain function and structure. We also describe the changes characteristic of type 1 and type 2 diabetes during standard MRI, functional MRI and proton magnetic-resonance spectroscopy (proton MRS) as well as their features.

Key words: diabetes mellitus, cognitive impairment, neuroimaging techniques.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachov I.V., Brazovskiy K.S., Leiman O.P., Fimushkina N.Yu., Rotkank M.A. Neuroimaging methods for assessing the brain in diabetes mellitus (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (2): 189–194. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-2-189-194>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим метаболическим заболеванием и характеризуется абсолютным дефицитом инсулина при СД 1-го типа или относительной его недостаточностью или резистентностью при СД 2-го типа [1]. СД является серьезной проблемой, так как поражает множество органов и систем, а это приводит к развитию осложнений в периферической и центральной нервной системе [2]. При СД отмечается снижение когнитивных способностей на 20–70% больше, чем у здоровых людей, а риск развития деменции на 5% выше [3]. Клетки и их внеклеточный матрикс имеют динамическую и реципрокную взаимосвязь, модуляция компонентов матрикса при активации процесса гликоворования приводит к измененному нейрогенезу, гиперфосфорилированию ключевых внутриклеточных сигнальных молекул и экспрессии белков внеклеточного матрикса, и все эти клеточные изменения могут вносить вклад в когнитивную дисфункцию и метаболизм при СД [4]. Существуют различные методы оценки когнитивной дисфункции, а именно нейропсихологическое тестирование, вызванные потенциалы, электроэнцефалографическое исследование, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография [5].

Для более точной диагностики когнитивных нарушений при СД в широкой практике использовался метод стандартной МРТ головного мозга, которая позволяет выявлять в основном макроструктурные изменения, связанные с цереброваскулярными забо-

леваниями, такими как гиперинтенсивность белого вещества, а также косвенные признаки атрофии вещества головного мозга [6]. Использование функциональной МРТ сосредоточено на изменениях в моделях активации, функциональной связности и колебаниях сигнала, а также взаимосвязью когнитивных нарушений и доменов активации, сетей покоя и функциональной конъюнктивностью [7]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (пМРС) – это аналитический метод, который позволяет идентифицировать и количественно определять метаболиты в различных областях головного мозга. Это в свою очередь дает возможность определять энергетический обмен и процессы в тканях головного мозга ненавязчиво [8].

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СД 1-ГО ТИПА

У пациентов с СД 1-го типа отмечается частая вариабельность гликемии, гипер- и гипогликемия, а кумулятивное хроническое гипергликемическое воздействие приводит к микрососудистому повреждению органов, таких как ретинопатия и нефропатия [9]. В дополнение к микрососудистым осложнениям, СД 1-го типа ассоциирован с повышенным риском когнитивных нарушений, которые в первую очередь представляют собой снижение скорости обработки информации, внимания и исполнительной функции [10–12]. Когнитивная дисфункция может наблюдаться достаточно рано (уже через 2 года после постановки диагноза) и сохраняется в зрелом и в позднем

возрасте [13, 14]. Тем не менее точный невропатологический механизм когнитивных нарушений, вызванных СД 1-го типа, до сих пор в значительной степени неясен.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СД 1-ГО ТИПА

Методы нейровизуализации были применены для изучения анатомических и функциональных изменений в мозге пациентов с СД 1-го типа. При проведении стандартной МРТ обнаружаются атрофия серого и поражения белого вещества, которые являются общими структурными отклонениями, наблюдаемыми в исследованиях и связанными с когнитивным снижением у пациентов с СД 1-го типа [15–17]. В основном определяется уменьшение объемов головного мозга в корковых и подкорковых областях, включая затылочную, нижнюю лобную и парагиппокампальную области [18, 19].

В работе D.C. Perantie и соавт. при анализе МРТ у детей с СД 1-го типа не было выявлено значимых различий в объеме серого или белого вещества мозга по сравнению с группой контроля [20]. При анализе влияния гликемии на структурные изменения в головном мозге было показано, что тяжелая гипогликемия в анамнезе ассоциирована с меньшим объемом серого вещества в левой верхней височной области, тогда как хроническая гипергликемия связана с изменением объема серого вещества в правой задней теменной области и правой префронтальной области [21]. Кроме того, имеются данные о том, что эти изменения отмечаются уже через несколько лет от начала манифестации и ассоциированы с когнитивными функциями [22].

При проведении диффузно-тензорной МРТ выявляются фракционная анизотропия в верхней теменной доле и снижение средней диффузии в таламусе [19]. Кроме того, отмечается снижение фракционной анизотропии в задних отделах мозга, которое ассоциировано с большей продолжительностью заболевания, а также со снижением ряда когнитивных функций, таких как скорость обработки информации и исполнительное функционирование [23]. Используя функциональное МРТ в покое, E. van Duinkerken и соавт. продемонстрировали нарушение функциональной конъюктивности и изменения в сетях у пациентов с СД 1-го типа [24]. Кроме того, обнаружена аномальная функциональная конъюктивность в субгенуальной поясной извилине, которая была связана с когнитивной дисфункцией у пациентов с СД 1-го типа [25]. С помощью анализа независимых компонентов было обнаружено, что СД 1-го типа связан

с нарушением в нескольких сетях, включающих внимание, рабочую память, слух, язык и обработку [26–28]. Поскольку влияние гипергликемии на мозг может быть глобальным, анализ нейронной функции всего мозга, вероятно, выявит другие дефициты работы центральной нервной системы, связанные с СД 1-го типа.

В работе S. Mangia и O. Heikkilä и соавт. было показано снижение метаболитов N-ацетиласпартата в сером веществе (затылочная доля, лобная доля), белом веществе и таламических областях пациентов с СД 1-го типа по сравнению с группой контроля [29, 30]. Кроме того, отмечено, что у пациентов с высоким гликериванным гемоглобином уровень глюкозы в мозге снижения почти на 10%. Этот нейрохимический процесс может объяснять потерю нейронов и сопутствующие нарушения когнитивных функций [31]. Кроме того, отмечается изменение соотношения метаболитов N-ацетиласпартат/креатин, холин/креатин и N-ацетиласпартат/креатин в левой задней теменной области белого вещества при СД 1-го типа [32].

ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ СД 2-ГО ТИПА

Несколько исследований показали, что именно СД 2-го типа (не менее 90%) является фактором риска деменции [33, 34]. Как правило, у пациентов с СД 2-го типа наблюдается умеренное снижение когнитивных функций, и, как сообщается, метаболический синдром вносит в этот процесс существенный вклад [35]. СД 2-го типа, как правило, диагностируется в более старшем возрасте и обычно связан с ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией и дислипидемией, которые могут оказывать негативное влияние на головной мозг [36].

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЕ МЕТОДИКИ ОЦЕНКИ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ СД 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа ассоциируется с диффузной атрофией головного мозга [37]. Уменьшение среднего общего объема мозга происходит значительно выше при СД 2-го типа, что сопоставимо с 3–5 годами нормального старения [38]. Атрофия головного мозга, связанная с СД 2-го типа, наиболее выражена в областях, окружающих желудочки, таких как подкорковая область серого или белого вещества [39].

У пациентов с СД 2-го типа наблюдается снижение функциональной связи между областями, включающими медиальную лобную извилину, прекунеус и медиальную височную извилину, которые связаны

с когнитивными функциями [40]. При проведении пМРС у пациентов с СД 2-го типа регистрировался низкий уровень N-ацетиласпаратата в правой лобной и теменно-височной областях, а уровни глюкозы были повышенены во всех областях головного мозга [41]. Также были обнаружены сниженные уровни холина и креатина в лентикулярных ядрах и областях таламуса, отношения N-ацетиласпаратат/креатин и холин/креатин. Данные изменения имели отрицательную корреляцию с уровнем гликемии и гликированного гемоглобина [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке стандартной МРТ определяются признаки атрофии головного мозга, которые в большей степени ассоциированы с нарушением углеводного обмена, но не могут однозначно показывать связь с когнитивными нарушениями и не определяют дальнейший диагностический алгоритм [43].

При СД отмечается изменение спонтанной активности мозга, особенно в зрительных областях, а также изменение функциональной связи в различных сетях покоя. Однако пластичность нервной системы в молодом возрасте возможна, и функциональная взаимосвязь улучшается при проведении реабилитационных мероприятий [44].

При проведении пМРС изменение уровня метаболита N-ацетиласпаратата связано с плотностью, функцией или жизнеспособностью нейронов [45]. Концентрация холина изменяется при повреждении клеточной мембранны [46]. Креатин участвует в энергетическом обмене, а его повышенный уровень означает усиление окислительного стресса, дисфункцию митохондрий как в нейронах, так и в глиальных клетках [47].

Все вышеперечисленные структурные и метаболические изменения приведут к нарушению нейротрансмиссии, ускорению нейродегенерации и демиелинизации, а также вызовут атрофию головного мозга при СД. Тем не менее изучение основного механизма этих метаболических и структурных молекул находится на начальной стадии. Дальнейшие более масштабные клинические исследования должны подтвердить вышеизложенные результаты.

ЛИТЕРАТУРА

- Xia W., Chen Y., Luo Y., Zhang D., Chen H., Ma J., Yin X. 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.
- McCall A.L. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes.* 1992; 41 (5): 557–570. DOI: 10.2337/diab.41.5.557.
- Strachan M.W., Price J.F., Frier B.M. Diabetes, cognitive impairment, and dementia. *BMJ.* 2008; 336 (7634): 6. DOI: 10.1136/bmj.39386.664016.BE.
- Gohel M.G. Evaluation of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with and without microvascular complications. *International. Journal of Pharma and Bio Sciences.* 2013; 4 (4): 794–802.
- Kodl C.T., Seauquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29 (4): 494–511. DOI: 10.1210/er.2007-0034.
- Bangen K.J., Werhane M.L., Weigand A.J., Edmonds E.C., Delano-Wood L., Thomas K.R., Nation D.A., Evangelista N.D., Clark A.L., Liu T.T., Bondi M.W. Reduced regional cerebral blood flow relates to poorer cognition in older adults with type 2 diabetes. *Front. Aging Neurosci.* 2018; 10: 270. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00270.
- Chen Y., Liu Z., Zhang J., Zhang J., Xu K., Zhang S., Wei D., Zhan Z. Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37 (12): 3157–3163. DOI: 10.2337/dc14-1683.
- Bertholdo D., Watcharakorn A., Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2013; 23 (3): 359–380. DOI: 10.1016/j.nic.2012.10.002.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes.* 2005; 54 (6): 1615–1625. DOI: 10.2337/diabetes.54.6.1615
- Brands A.M., Biessels G.J., De Haan E.H., Kappelle L.J., Kessels R.P. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005; 28 (3): 726–735. DOI: 10.2337/diacare.28.3.726.
- Broadley M.M., White M.J., Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosom. Med.* 2017; 79 (6): 684–696. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000460.
- Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008; 31 (9): 1892–1897. DOI: 10.2337/dc07-2132.
- Brands A.M., Kessels R.P., Hoogma R.P., Henselmans J.M., van der Beek Boter J.W., Kappelle L.J., de Haan E.H., Biessels G.J. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55 (6): 1800–1806. DOI: 10.2337/db05-1226.
- Northam E.A., Anderson P.J., Werther G.A., Warne G.L., Adler R.G., Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care.* 1998; 21 (3): 379–384. DOI: 10.2337/diacare.21.3.379.
- Lyoo I.K., Yoon S., Renshaw P.F., Hwang J., Bae S., Mussen G., Kim J.E., Bolo N., Jeong H.S., Simonson D.C. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71304. DOI: 10.1371/journal.pone.0071304.
- Van Duinkerken E., Ijzerman R.G., Klein M., Moll A.C., Snoek F.J., Scheltens P., Pouwels P.J.W., Barkhof F., Diamant M., Tijms B.M. Disrupted subject-specific gray matter network properties and cognitive dysfunction in type 1 diabetes patients with and without proliferative retinopathy.

- Hum. Brain Mapp.* 2016; 37 (3): 1194–1208. DOI: 10.1002/hbm.23096.
17. Antenor-Dorsey J.A.V., Meyer E., Rutlin J., Perantie D.C., White N.H., Arbelaez A.M., Shimony J.S., Hershey T. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013; 62 (2): 581–589. DOI: 10.2337/db12-0696.
 18. Musen G., Lyoo I.K., Sparks C.R., Weinger K., Hwang J., Ryan C.M., Jimerson D.C., Hennen J., Renshaw P.F., Jacobson A.M. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*. 2006; 55 (2): 326–333. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0520.
 19. Northam E.A., Rankins D., Lin A., Wellard R.M., Pell G.S., Finch S.J., Werther G.A., Cameron F.J. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009; 32 (2): 445–450. DOI: 10.2337/dc08-1657.
 20. Perantie D.C., Wu J., Koller J.M., Lim A., Warren S.L., Black K.J., Sadler M., White N.H., Hershey T. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (9): 2331–2337. DOI: 10.2337/dc07-0351.
 21. Hershey T., Perantie D.C., Wu J., Weaver P.M., Black K.J., White N.H. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010; 59 (1): 236–241. DOI: 10.2337/db09-1117.
 22. Marzelli M.J., Mazaika P.K., Barnea-Goraly N., Hershey T., Tsalikian E., Tamborlane W., Maura N., White N.H., Buckingham B., Beck R.W., Ruedy K.J., Kollman C., Cheng P., Reiss A.L. Diabetes research in children network (DirecNet). Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63 (1): 343–353. DOI: 10.2337/db13-0179.
 23. Kodl C.T., Franc D.T., Rao J.P., Anderson F.S., Thomas W., Mueller B.A., Lim K.O., Seaquist E.R. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes*. 2008; 57 (1): 3083–3089. DOI: 10.2337/db08-0724.
 24. Van Duinkerken E., Schoonheim M.M., Sanz-Arigita E.J., IJzerman R.G., Moll A.C., Snoek F.J., Ryan C.M., Klein M., Diamant M., Barkhof F. Resting-state brain networks in type 1 diabetic patients with and without microangiopathy and their relation to cognitive functions and disease variables. *Diabetes*. 2012; 61: 1814–1821. DOI: 10.2337/db11-1358.
 25. Van Duinkerken E., Ryan C.M., Schoonheim M.M., Barkhof F., Klein M., Moll A.C., Diamant M., IJzerman R.G., Snoek F.J. Subgenual cingulate cortex functional connectivity in relation to depressive symptoms and cognitive functioning in type 1 diabetes mellitus patients. *Psychosom. Med.* 2016; 78: 740–749.
 26. Ryan J.P., Aizenstein H.J., Orchard T.J., Ryan C.M., Saxton J.A., Fine D.F., Nunley K.A., Rosano C. Age of childhood onset in type 1 diabetes and functional brain connectivity in midlife. *Psychosom. Med.* 2015; 77: 622.
 27. Van Duinkerken E., Schoonheim M.M., IJzerman R.G., Moll A.C., Landeira-Fernandez J., Klein M., Diamant M., Snoek F.J., Barkhof F., Wink A.-M. Altered eigenvector centrality is related to local resting-state network functional connectivity in patients with longstanding type 1 diabetes mellitus. *Hum. Brain Mapp.* 2017; 38: 3623–3636.
 28. Demuru M., van Duinkerken E., Fraschini M., Marrosu F., Snoek F.J., Barkhof F., Klein M., Diamant M., Hillebrand A. Changes in MEG resting-state networks are related to cognitive decline in type 1 diabetes mellitus patients. *Neuroimage Clin.* 2014; 5: 69–76.
 29. Mangia S., Kumar A.F., Moheet A.A., Roberts R.J., Eberly L.E., Seaquist E.R., Tkáč I. Neurochemical profile of patients with type 1 diabetes measured by (1)H-MRS at 4 T. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013; 33: 754–759. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.13.
 30. Heikkila O., Lundbom N., Timonen M., Groop P.H., Heikkilä S., Makimattila S. Hyperglycaemia is associated with changes in the regional concentrations of glucose and myo-inositol within the brain. *Diabetologia*. 2009; 52: 534–540. DOI: 10.1007/s00125-008-1242-2.
 31. Seaquist E.R., Tkac I., Damberg G., Thomas W., Gruetter R. Brain glucose concentrations in poorly controlled diabetes mellitus as measured by high-field magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism*. 2005; 54: 1008–1013. DOI: 10.1016/j.metabol.2005.02.018.
 32. Sarac K., Akinci A., Alkan A., Aslan M., Baysal T., Ozcan C. Brain metabolite changes on proton magnetic resonance spectroscopy in children with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Neuroradiology*. 2005; 47: 562–565. DOI: 10.1007/s00234-005-1387-3.
 33. Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E., Brayne C., Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (1): 64–74.
 34. Exalto L.G., Whitmer R.A., Kapelle L.J., Biessels G.J. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 2012; 47 (11): 858–864.
 35. Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (9): 2060–2067.
 36. Geijsselaers S.L.C., Sep S.J.S., Stehouwer C.D.A., Biessels G.J. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3 (1): 75–89. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70148-2. Epub 2014 Aug 24.
 37. Van Harten B., deLeeuw F.E., Weinstein H.C., Scheltens P., Biessels G.J. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2539–2548.
 38. De Bresser J., Tiehuis A.M., van den Berg E., Reijmer Y.D., Jongen C., Kappelle L.J., Mali W.P., Viergever M.A., Biessels G.J. On behalf of the Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1309–1314.
 39. Kooistra M., Geerlings M.I., Mali W.P., Vincken K.L., van der Graaf Y., Biessels G.J. 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; 332: 69–74. DOI: 10.1016/j.jns.2013.06.019.
 40. Musen G., Jacobson A.M., Bolo N.R., Simonson D.C., Shenton M.E., McCartney R.L., Flores V.L., Hoogenboom W.S. Resting-state brain functional connectivity is altered in type

- 2 diabetes. *Diabetes*. 2012; 61: 2375–2379. DOI: 10.2337/db11-1669.
41. Sinha S., Ekka M., Sharma U., Pandey R.M., Jagannathan N.R. Assessment of changes in brain metabolites in Indian patients with type-2 diabetes mellitus using proton magnetic resonance spectroscopy. *BMC Res.* 2014; 7: 41. DOI: 10.1186/1756-0500-7-41.
42. Sahin I., Alkan A., Keskin L., Cikim A., Karakas H.M., Firat A.K., Sigirci A. Evaluation of *in vivo* cerebral metabolism on proton magnetic resonance spectroscopy in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*. 2008; 22 (4): 254–260. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.007.
43. Groeneveld O., Reijmer Y., Heinen R., Kuijf H., Koekkoek P., Janssen J., Rutten G., Kappelle L., Biessels G. Cog-Id Study Group. Brain imaging correlates of mild cognitive impairment and early dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2018; 28 (12): 1253–1260. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.07.008.
44. Macpherson H., Formica M., Harris E., Daly R.M. Brain functional alterations in type 2 diabetes – a systematic review of fMRI studies. *Front. Neuroendocrinol.* 2017; 47: 34–46. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.07.001.
45. Rae C.D. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain 1H magnetic resonance spectra. *Neurochem. Res.* 2014; 39 (1): 1–36. DOI: 10.1007/s11064-013-1199-5.
46. Gujar S.K., Maheshwari S., Björkman-Burtscher I., Sundgren P.C. Magnetic resonance spectroscopy. *J. Neuroophthalmol.* 2005; 25 (3): 217–226. DOI: 10.1097/wno.0000177307.21081.81.
47. Ross B., Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat. Rec.* 2001; 265 (2): 54–84. DOI: 10.1002/ar.1058.

Вклад авторов

Матвеева М.В. – поиск литературы, набор пациентов, проведение исследования, написание рукописи. Самойлова Ю.Г. – дизайн исследования, корректирование рукописи. Жукова Н.Г. – дизайн исследования, корректирование рукописи. Толмачев И.В. – поиск литературы, консультирования по вопросам статистической обработки нейровизуализационного исследования. Бразовский К.С. – дизайн исследования, корректирование рукописи. Лейман О.П. – поиск литературы по теме СД 2-го типа, набор пациентов. Фимушкина Н.Ю. – поиск литературы по теме СД 1-го типа, набор пациентов. Тонких О.С. – корректирование рукописи.

Сведения об авторах

Матвеева Мария Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра детских болезней, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0001-9966-6686.

Самойлова Юлия Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, зав. кафедрой детских болезней, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2667-4842.

Жукова Наталья Григорьевна, д-р мед. наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 000-0001-6547-6622.

Бразовский Константин Станиславович, д-р техн. наук, зав. кафедрой медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск.

Толмачев Иван Владиславович, канд. мед. наук, доцент, кафедра медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-2888-5539.

Лейман Ольга Петровна, аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-4340-5273.

Фимушкина Наталья Юрьевна, аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии, СибГМУ, г. Томск. ORCID 0000-0002-6452-6584.

Тонких Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, зав. отделением томографических методов исследования, СибГМУ, г. Томск.

(✉) **Матвеева Мария Владимировна**, e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.05.2019

Подписана в печать 25.12.2019