

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

К.м.н. М.В. Матвеева, д.м.н. Ю.Г. Самойлова, д.м.н. Н.Г. Жукова, к.м.н. И.В. Толмачов, к.т.н. К.С. Бразовский, О.П. Лейман, Н.Ю. Фимушкина, к.м.н. М.А. Ротканк

ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

## РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) — это хроническое метаболическое заболевание, которое связано с изменениями структуры 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 здравоохранения. Хроническая гипергликемия, тяжелые эпизоды гипогликемии и микрососудистые осложнения являются важными факторами риска, общими для СД 1 и 2 типа. Для более точной диагностики когнитивных нарушений при СД в практике используют методы нейровизуализационных исследований головного мозга, которые позволяют оценить морфологию и волюмометрию, макроструктурные изменения, функциональную связность в колебаниях сигнала, метаболиты.

Мы представляем обзор исследований, проведенных за последние два десятилетия, чтобы улучшить понимание того, как СД, гликемия, наличие их осложнений влияют на функцию и структуру головного мозга. Также опишем изменения, характерные для СД 1 и 2 типа при проведении стандартной функциональной магнитно-резонансной томографии и протонной магнитно-резонансной спектроскопии, их особенности.

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

**Для цитирования:** Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. и др. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете (литературный обзор). РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;7:8–10.

## ABSTRACT

Brain neuroimaging technologies in diabetes

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

Sibir State Medical University, Tomsk

Diabetes is a chronic metabolic disorder associated with brain structural changes and mild-to-moderate cognitive impairments assessed by neuropsychological testing. Cognitive dysfunction associated with diabetes will have a major impact on global health in the future as diabetes is a growing epidemic and many people live to old ages. Type 1 and type 2 diabetes share common important risk factors, i.e., chronic hyperglycemia, severe episodes of hypoglycemia, and microvascular complications. To diagnose cognitive impairments in diabetes more carefully, practitioners use brain imaging technologies which evaluate morphology, volumetric parameters, macrostructural changes, functional connectivity of signal fluctuations, and metabolites.

This paper reviews the studies over the last two decades to improve our understanding how diabetes, blood glucose, and complications affect brain function and structure. We also describe abnormalities revealed by magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy which are typical of type 1 and type 2 diabetes.

**Keywords:** diabetes, cognitive impairments, neuroimaging technologies.

**For citation:** Matveeva M.V., Samoiloa Yu.G., Zhukova N.G. et al. Brain neuroimaging technologies in diabetes. RMJ. Medical Review. 2019;7:8–10.

Сахарный диабет (СД) является хроническим метаболическим заболеванием и характеризуется абсолютным дефицитом инсулина при СД 1 типа и относительной его недостаточностью или резистентностью к нему при СД 2 типа [1]. СД является серьезной проблемой, т. к. поражает все органы и системы, 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 внеклеточный матрикс имеют динамическую реципрокную связь, модуляция ком-

понентов матрикса при активации процесса гликирования приводит к изменению нейрогенеза, 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 нейрокогнитивное тестирование, метод вызванных потенциалов, электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ), 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 связанные с цереброваскулярными заболеваниями макроструктурные изменения, такие как гиперинтенсивность белого вещества, а также косвенные признаки атрофии вещества головного мозга [6]. Использование функциональной МРТ основано на изменениях в моделях активации, функциональной связности и колебаниях сигнала, а также взаимосвязи когнитивных нарушений и доменов активации, сетей покоя и функциональной конъюнктивности [7]. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (пМРС) — это аналитический метод, который позволяет неинвазивно идентифицировать и измерять уровни метаболитов в различных областях головного мозга, определять энергетический обмен и активность процессов в тканях головного мозга [8].

## СД 1 типа

### Особенности когнитивных нарушений

У пациентов с СД 1 типа отмечается частая вариабельность гликемии, гипер/гипогликемия, а кумулятивное хроническое гипергликемическое воздействие приводит к микрососудистым повреждениям органов, таким как ретинопатия и нефропатия [9]. Помимо микрососудистых осложнений СД 1 типа ассоциирован с повышенным риском когнитивных нарушений, в первую очередь со снижением 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 старшем возрасте [13, 14]. Тем не менее точный невропатологический механизм когнитивных нарушений, вызванных СД 1 типа, до сих пор в значительной степени неясен.

### Нейровизуализационные методики

Методы нейровизуализации были применены для изучения анатомических и функциональных изменений в мозге пациентов с СД 1 типа. При проведении стандартного МРТ исследования обнаруживаются атрофия серого вещества и поражения белого вещества головного мозга, которые являются общими структурными отклонениями, наблюдаемыми в исследованиях и связанными с когнитивным снижением у пациентов с СД 1 типа [15–17]. В основном определяется уменьшение объемов головного мозга в корковых и подкорковых областях, включая затылочную, нижнюю лобную и парагиппокампальную [18, 19]. В работе Regantie et al. при анализе МРТ у детей с СД 1 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 в правой префронтальной области [21]. Кроме того, имеются данные о том, что эти изменения отмечаются уже через несколько лет от начала манифестации СД и ассоциированы с изменением когнитивных функций [22].

При проведении диффузно-тензорной МРТ выявляется изменение фракционной анизотропии в верхней теменной доле и снижение средней диффузии в таламусе [23]. Кро-

ме 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 [24]. Используя функциональную МРТ в покое, van Duinkerken et al. продемонстрировали нарушение функциональной конъюнктивности и изменения в сетях у пациентов с СД 1 типа [25]. Кроме того, обнаружена аномальная функциональная конъюнктивность в субгенуальной области поясной извилины, которая была связана с когнитивной дисфункцией у пациентов с СД 1 типа [26]. С помощью анализа независимых компонентов было также обнаружено, что СД 1 типа связан с нарушением в нескольких сетях, включающих внимание, рабочую память, слух, язык и обработку информации [27–29]. 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 типа.

В работах Mangia et al. и Heikkilä et al. было показано снижение содержания метаболитов N-ацетиласпартата в сером веществе (затылочная доля, лобная доля), белом веществе и таламических областях у пациентов с СД 1 типа по сравнению с группой контроля [30, 31]. Кроме того, показано, что у пациентов с высоким уровнем гликированного гемоглобина имеется снижение уровня глюкозы в мозге почти на 10%. Этот нейрохимический процесс может объяснять потерю нейронов и сопутствующие нарушения когнитивных функций [32]. Кроме того, отмечается изменение отношений метаболитов N-ацетиласпартат/креатин, холин/креатин в левой задней теменной области белого вещества при СД 1 типа [33].

## СД 2 типа

### Особенности когнитивных нарушений

Несколько исследований показали, что именно СД 2 типа (не менее 90%) является фактором риска деменции [34, 35]. Как правило, у пациентов с СД 2 типа наблюдается умеренное снижение когнитивных функций, и, как сообщается, метаболический синдром вносит существенный вклад в их снижение [36, 37]. СД 2 типа чаще диагностируется в старшем возрасте и обычно связан с ожирением, резистентностью к инсулину, гипертонией и дислипидемией, которые могут оказывать негативное влияние на головной мозг [38].

### Нейровизуализационные методики

СД 2 типа ассоциируется с диффузной атрофией головного мозга [39]. Уменьшение среднего общего объема мозга происходит значительно быстрее при СД 2 типа, что сопоставимо с 3–5 годами нормального старения [40, 41]. Атрофия головного мозга, связанная с СД 2 типа, наиболее выражена в областях, окружающих желудочки, таких как подкорковая область серого или белого вещества [42].

У пациентов с СД 2 типа наблюдается снижение функциональной связи между областями, включающими медиальную лобную извилину, прекунеус и медиальную височную извилину, которые связаны с когнитивными функциями [43].

При проведении пМРС у пациентов с СД 2 типа регистрируется низкий уровень N-ацетиласпартата в правой лобной и теменно-височной областях, а уровни глюкозы были повышены во всех областях головного мозга [44]. Также обнаруживаются сниженные уровни холина и креа-

тина в лентикулярных ядрах и областях таламуса, отношения N-ацетиласпартат/креатин и холин/креатин. Данные изменения имели отрицательную корреляцию с уровнями гликемии и гликированного гемоглобина [45].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке стандартной МРТ при наличии нарушений углеводного обмена определяются признаки атрофии головного мозга, которые в большей степени ассоциированы с этими нарушениями, но не могут однозначно указывать на когнитивные нарушения и не влияют на дальнейший диагностический алгоритм [46].

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 сохранена, и при проведении реабилитационных мероприятий функциональная взаимосвязь улучшается, когнитивные нарушения обратимы [47].

При проведении пМРС повышение уровня метаболита N-ацетиласпартата в лобной и теменно-височных областях указывает на изменение плотности, функций или жизнеспособности нейронов, которые погибают в зонах, ассоциированных со снижением памяти [48]. Концентрация холина изменяется при повреждении клеточной мембраны, особенно в области таламуса, что проявляется нарушением зрительного восприятия у пациентов с СД [49]. Содержание креатина изменяется в областях, отвечающих за мышечный тонус, и выявлено у пациентов с полинейропатией. Эти изменения связаны с энергетическим обменом, а его повышенный уровень означает усиление окислительного стресса, дисфункцию митохондрий как в нейронах, так и в глиальных клетках [40].

Все вышеперечисленные структурные и метаболические изменения при отсутствии коррекции уровня гликемии могут приводить к нарушению нейротрансмиссии, ускорению нейродегенерации и демиелинизации, а также атрофии головного мозга при СД. Изучение основных механизмов этих метаболических и структурных нарушений должно подтвердить вышеизложенные результаты в более масштабных клинических исследованиях.

## Литература

- Xia W., Chen Y.-C., Luo Y. et al. Decreased Spontaneous Brain Activity and Functional Connectivity in Type 1 Diabetic Patients Without Microvascular Complications. *Cell Physiol Biochem*. 2018;51:2694–2703. DOI: 10.1159/000495960.
- McCall A.L. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes*. 1992;41(5):557–570.
- Strachan M.W., Price J.F., Frier B.M. Diabetes, cognitive impairment, and dementia. *BMJ*. 2008;336(7634):6.
- Mukesh G., Gohel. Evaluation of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with and without microvascular complications International. *Int J Pharm Bio Sci*. 2013;4(4):794–802.
- Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29(4):494–511.
- Bangen K.J., Werhane M.L., Weigand A.J. et al. 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. eCollection 2018.
- Chen Y., Liu Z., Zhang J. et al. Altered brain activation patterns under different working memory loads in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:3157–3163.
- Bertholdo D., Watcharakorn A., Castillo M. Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013; 23 (3):359–380.
- Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615–1625.
- Brands A.M., Biessels G.J., De Haan E.H. et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2005;28:726–735.

- 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;79:684–696.
- 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;31:1892–1897.
- Brands A.M., Kessels R.P., Hoogma R.P. et al. Cognitive performance, psychological well-being, and brain magnetic resonance imaging in older patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:1800–1806.
- Northam E.A., Anderson P.J., Werther G.A. et al. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care*. 1998;21:379–384.
- Lyo I.K., Yoon S., Renshaw P.F. et al. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8: e71304.
- Van Duinkerken E., Ijzerman R.G., 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;37:1194–1208.
- Antenor-Dorsey J.A.V., Meyer E., Rutlin J. et al. White matter microstructural integrity in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2013;62:581–589.
- Musen G., Lyo I.K., Sparks C.R. et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes*. 2006;55:326–333.
- Northam E.A., Rankins D., Lin A. et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009;32:445–450.
- Perantie D.C., Wu J., Koller J.M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:2331–2337.
- Hershey T., Perantie D.C., Wu J. et al. Hippocampal volumes in youth with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59:236–241.
- Marzelli M.J., Mazaika P.K., Barnea-Goraly N., et al., Diabetes Research in Children Network. Neuroanatomical correlates of dysglycemia in young children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2014;63:343–353.
- Northam E.A., Rankins D., Lin A. et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care*. 2009;32:445–450.
- Kodl C.T., Franc D.T., Rao J.P. et al. Diffusion tensor imaging identifies deficits in white matter microstructure in subjects with type 1 diabetes that correlate with reduced neurocognitive function. *Diabetes*. 2008;57:3083–3089.
- Van Duinkerken E., Schoonheim M.M., Sanz-Arigita E.J. et al. 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.
- Van Duinkerken E., Ryan C.M., Schoonheim M.M. et al. 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.
- Ryan J.P., Aizenstein H.J., Orchard T.J. et al. Age of childhood onset in type 1 diabetes and functional brain connectivity in midlife. *Psychosom Med*. 2015;77:622.
- Van Duinkerken E., Schoonheim M.M., Ijzerman R.G. et al. 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.
- Demuru M., van Duinkerken E., Fraschini M. et al. Changes in MEG resting-state networks are related to cognitive decline in type 1 diabetes mellitus patients. *Neuroimage Clin*. 2014;5:69–76.
- Mangia S., Kumar A.F., Moheet A.A. et al. Neurochemical profile of patients with type 1 diabetes measured by H-MRS at 4 T. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(5):754–759. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.13.
- Heikkilä O., Lundbom N., Timonen M. et al. Hyperglycaemia is associated with changes in the regional concentrations of glucose and myo-inositol within the brain. *Diabetologia*. 2009;52(3):534–540. DOI: 10.1007/s00125-008-1242-2.
- Seaquist E.R., Tkac I., Damberg G. et al. 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.
- Sarac K., Akinci A., Alkan A. et al. 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.
- Biessels G.J., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64–74.
- 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.
- Exalto L.G., Whitmer R.A., Kapelle L.J. et al. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. 2012;47(11):858–864. DOI: 10.1016/j.exger.2012.07.014.
- Yates K.F., Sweat V., Yau P.L. et al. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(9):2060–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.252759.
- Geijselaers 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.
- Van Harten B., de Leeuw F.E., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2006;29:2539–2548.
- De Bresser J., Tiehuis A.M., 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;33:1309–1314.
- Kooistra M., Geerlings M.I., Mali W.P. et al. 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.
- Musen G., Jacobson A.M., Bolo N.R. et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61:2375–2379.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>