

Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа

Ю.В. Быков^{1,2}, В.А. Батурин¹

¹ *Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310*

² *Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского
355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5*

Резюме

Сахарный диабет (СД) 1 типа, одно из распространенных эндокринологических заболеваний детского возраста, имеет большое количество хронических микро- и макрососудистых осложнений, которые снижают продолжительность жизни детей и увеличивают затраты здравоохранения. Поражение ЦНС на фоне СД 1 типа у детей и подростков является достаточно распространенным, но плохо изученным осложнением. Ведущую роль в нарушении ЦНС занимает когнитивная дисфункция (КД). Патофизиологические аспекты КД при СД 1 типа остаются до конца не выясненными. В качестве трех основных триггеров выделяют гипогликемию, хроническую умеренную гипергликемию и острую гипергликемию (диабетический кетоацидоз). Приводятся доказательства нарушения в морфологии головного мозга у детей с СД 1 типа по ходу развития заболевания. Отмечены повреждения при формировании белого и серого вещества, гиппокампа, миндалина, описаны процессы нарушения миелинизации, что также может служить причиной развития КД у данного контингента больных. Описаны особенности клинических проявлений КД у детей и подростков с СД 1 типа в зависимости от локализации поражения головного мозга. При дебюте СД в период младшего детства (до 5 лет) отмечается более выраженная КД. Своевременная диагностика и коррекция КД на фоне СД 1 типа у детей и подростков может улучшить терапевтические и профилактические прогнозы при данном заболевании.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, когнитивная дисфункция, дети и подростки, головной мозг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Быков Ю.В., e-mail: yubikov@gmail.com

Для цитирования: Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2023;43(1):4–12. doi: 10.18699/SSMJ20230101

Cognitive impairments in type 1 diabetes mellitus

Yu.V. Bykov^{1,2}, V.A. Baturin¹

¹ *Stavropol State Medical University of Minzdrav of Russia
355017, Stavropol, Mira str., 310*

² *Children's City Clinical Hospital named G.K. Filippsky
355002, Stavropol, Ponomareva str., 5*

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (DM) is one of the most prevalent endocrinological disorders of childhood. This disorder is accompanied by numerous micro- and macrovascular complications that reduce children's life expectancy and increase healthcare costs. Central nervous system (CNS) damage in children and adolescents with type 1 DM is a fairly common but poorly studied complication. The leading role among CNS changes is played by cognitive dysfunction (CD). The pathophysiological aspects of CD in type 1 DM haven't yet been understood completely. The three main triggers are hypoglycemia, chronic moderate hyperglycemia, and acute hyperglycemia (diabetic ketoacidosis). Evidence is presented to show the development of morphological abnormalities of the brain with progression of type 1 DM in children. Damage in the formation of white and gray matter, hippocampus, amygdala, the processes of myelination disorders have been described, which can also be the cause of CD development in this contingent of patients. Peculiarities of

clinical manifestations of CD in children and adolescents with type 1 DM depending on the localization of the brain lesion are described. A more pronounced CD was found in cases when DM debuts in early childhood (up to 5 years). Timely diagnosis and correction of CD in children and adolescents with type 1 DM can improve the therapeutic and prophylactic prognosis in this disease.

Key words: type 1 diabetes mellitus, cognitive dysfunction, children and adolescents, brain.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Bykov Yu.V., e-mail: yubykov@gmail.com

Citation: Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairments in type 1 diabetes mellitus. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(1):4–12. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230101

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа является наиболее распространенным хроническим и метаболическим заболеванием в детском возрасте [1–5]. По мировым данным на 2021 г. этот вид эндокринопатии составляет примерно 5–10 % от общей распространенности всех форм СД, что по статистике соответствует 1,1 млн детей и подростков в возрасте до 18 лет [6, 7]. Заболеваемость СД 1 типа в педиатрической практике варьирует в зависимости от географии, возраста, пола, этнической принадлежности и продолжает увеличиваться во всем мире со скоростью около 1–3 % в год [8, 9]. СД 1 типа – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным разрушением β -клеток поджелудочной железы с последующей гипергликемией и пожизненной зависимостью от экзогенной терапии инсулином [2, 3, 5, 6, 10, 11].

Растущая распространенность СД 1 типа во всем мире является серьезной проблемой здравоохранения в основном из-за связанных с данным заболеванием осложнений со стороны поражаемых органов-мишеней [12], выявление и профилактика которых так же важны, как диагностика и лечение данной эндокринопатии [13]. Осложнения СД 1 типа в детском возрасте делятся на краткосрочные (острые) и долгосрочные (хронические) [9, 14, 15], среди хронических, в свою очередь, выделяют микро- и макрососудистые [2, 15, 16]. Макрососудистые осложнения включают диабетическую ретинопатию, нефропатию, невропатию, энцефалопатию и др. [14, 15, 17, 18], к макрососудистым в первую очередь относят атеросклеротические изменения в сосудах сердца и головного мозга (ГМ) [9, 14, 15].

Центральная нервная система (ЦНС) является одной из главных мишеней развития осложнений при СД 1 типа [19]. В последние годы произошел резкий рост числа исследований влияния СД на ЦНС и нейрокогнитивные функции [20–22]. Отчасти это отражает новые возможности, открывшиеся благодаря достижениям в области нейро-

визуализации, помимо этого растет признание важности когнитивных нарушений, связанных с СД [20]. Когнитивная дисфункция (КД) у взрослых с СД 2 типа считается важной проблемой здравоохранения и достаточно хорошо изучена [20]. Напротив, научное сообщество только начинает понимать последствия влияния когнитивных осложнений, связанных с СД 1 типа, у детей и подростков в связи с тем, что нейрокогнитивные расстройства у этого контингента больных являются еще мало изученными осложнениями [13, 19, 20, 23, 24]. Появляется все больше доказательств того, что гипогликемические эпизоды, хроническое воздействие гипергликемии и аутоиммунные механизмы могут иметь долгосрочное и негативное влияние на церебральную функцию у детей и подростков с СД 1 типа [3, 14]. Показано, что даже незначительные изменения когнитивной функции влияют на способность ребенка достичь наилучшего функционального состояния при данной эндокринопатии, в то время как тяжелая КД может серьезно снизить качество жизни пациентов [25].

Целью данного обзора является описание КД как патологического состояния, при котором имеются статистически значимые различия когнитивной функции между пациентами с СД 1 типа и «условно» здоровыми детьми и подростками. В данном случае мы не рассматриваем КД как классический синдром клинических нарушений, например, как снижение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем (деменция) или как недоразвитие когнитивных функций (олигофрения).

Патофизиология когнитивной дисфункции на фоне СД 1 типа в детском возрасте

ГМ является одним из наиболее метаболически активных органов в организме, поэтому нарушение регуляции метаболизма глюкозы, характерное для СД, вызывает различные неблагоприятные последствия для функционирования ЦНС и когнитивной функции [26]. На сегодняш-

ний день патофизиология КД у детей и подростков на фоне СД 1 типа изучена недостаточно [13, 14, 27, 28]. Несмотря на то что доказательства негативного влияния СД 1 типа на развитие ГМ детей и подростков хорошо установлены, патофизиологические аспекты формирования церебральной недостаточности при данной патологии вызывают много вопросов [29]. В силу различий патофизиологических механизмов СД 1 и 2 типа различия и природа КД у таких пациентов [30]. Так, при СД 1 типа именно недостаточность инсулина с выраженными проявлениями дисгликемии является основным триггером КД [30]. Механизмы, лежащие в основе КД у детей, на фоне СД 1 типа очень сложны и включают факторы, связанные непосредственно с СД (прямое воздействие измененного метаболизма глюкозы на ГМ), а также с развитием хронической микрососудистой дисфункции на фоне осложнений СД [30].

ГМ ребенка нуждается в постоянном поступлении глюкозы для нормального метаболизма, функционирования нейронов и выработки нейротрансмиттеров [27, 28, 31]. Глюкоза играет ключевую роль в регуляции окислительного стресса, проявления которого нарастают при дисгликемии на фоне СД 1 типа [27, 31, 32]. Не исключено, что именно снижение или увеличение ее поступления в ГМ вызывает нарушения когнитивных функций [28]. В связи с этим в литературе описаны три основные и возможные причины КД при СД 1 типа: эпизоды гипогликемии, хроническая умеренная гипергликемия и острая гипергликемия (диабетический кетоацидоз – ДКА) [28, 33]. Рассмотрим данные триггеры более подробно.

Гипогликемия

Эпизоды гипогликемии – достаточно частое острое осложнение при СД 1 типа на фоне постоянной экзогенной инсулинотерапии, которая и является основным провоцирующим фактором [34]. Некоторые клиницисты и исследователи связывают развитие КД у детей на фоне СД 1 типа с возникновением одного или нескольких эпизодов острой гипогликемии [35]. Показано, что кратковременная легкая гипогликемия может вызвать обратимое нарушение когнитивной функции, в то время как устойчивая или тяжелая гипогликемия – привести к необратимому повреждению нейронов, а следовательно – структуры ГМ, что сопровождается выраженными изменениями когнитивной функции [36]. Отмечена связь между тяжелой гипогликемией у детей в возрасте до 5 или 6 лет с данной эндокринопатией и ухудшением когнитивных функций, с прицельным нарушением интеллекта, внимания и памяти [3, 20, 29]. Именно тяжелая гипогликемия рассматри-

вается в качестве основной причины КД при СД 1 типа в педиатрической популяции [27]. Показано, что если в раннем детстве в контексте СД 1 типа возникали острые гипогликемические состояния, КД может быть особенно выраженной в более старшем (подростковом) возрасте [37]. В метаанализе 12 исследований, проведенных в период с 1997 по 2008 г. у детей и подростков с СД 1 типа, обнаружены умеренные, но статистически значимые эффекты влияния гипогликемии на нейрокогнитивную функцию [38]. Хотя в некоторых сообщениях отмечено, что умеренная гипогликемия идентифицируется как фактор риска КД в детском возрасте с формированием структурных аномалий в определенных областях ГМ, другие исследователи не обнаружили статистически значимых результатов связи между эпизодами гипогликемии и формированием КД в детском возрасте [27].

Патогенез КД, вызванной тяжелой гипогликемией на фоне СД 1 типа в детском возрасте, остается малоизученным [25]. Приводятся данные, что при возникновении этого осложнения обнаруживаются аномальные изменения транспортеров глюкозы (GLUT 1, 3 и 4) в ГМ, которые могут играть важную роль в формировании нейрокогнитивного дефицита [39]. Также известно, что острая гипогликемия приводит к нарушению энергопродукции клеток ГМ и к необратимым функциональным изменениям, что вызывает гибель нейронов [40]. Таким образом, гипогликемия представляет собой достаточно важный триггер при формировании КД в детском возрасте при СД 1 типа, независимо от того, является ли она острой или хронической [17].

Хроническая умеренная гипергликемия

Хроническая умеренная гипергликемия в настоящее время также рассматривается как потенциальный фактор КД на фоне СД 1 типа, поскольку имеются доказательства корреляционной связи между повышением уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и нарушением когнитивной функции в детском и подростковом возрасте [29]. Некоторые авторы показали, что именно хроническая умеренная гипергликемия связана со структурными изменениями нейронов и ухудшением долговременной пространственной памяти на фоне СД в педиатрической популяции [3, 27]. Другие исследования у детей младшего возраста обнаружили тесную взаимосвязь между хронически повышенным содержанием глюкозы в крови, КД и нарушениями структуры ГМ [41]. Хроническая гипергликемия способствует проникновению глюкозы в ГМ, внутри- и внеклеточную концентрацию глюкозы в среднем мозге и полосатом

теле, что приводит к нейрональной глюкозотоксичности через различные механизмы, такие как митохондриальная дисфункция и окислительный стресс [17, 42, 43]. Существуют и другие токсические эффекты гипергликемии, которые включают неферментативное гликозилирование белков и нарушение гомеостаза Ca^{2+} , что сопровождается нарушением кровоснабжения ГМ [44].

Согласно другой точке зрения, начало СД и значительное повышение уровня глюкозы в крови вызывают ряд структурных и функциональных изменений в ГМ за счет изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера [41], в том числе для потенциальных нейротоксинов, что, в свою очередь, изменяет внутреннюю среду ГМ, замедляя процесс его нормального формирования, особенно в критические периоды развития ребенка (первые 4–5 лет жизни) [41]. Эта гипотеза объясняет большую вероятность появления КД у детей, у которых СД возник в более раннем возрасте [41]. Также показано, что хроническая гипергликемия может запускать механизмы, способствующие повреждению нейронов и эндотелиальной дисфункции, и впоследствии – развитию КД [30]. Другими авторами высказано предположение, что последствия хронической умеренной гипергликемии в основном ограничиваются подростковым возрастом и нарушениями в лобных отделах ГМ, которые быстро формируются после полового созревания, оказывая специфическое влияние на развитие когнитивных функций [20]. Хроническое воздействие гипергликемии также может оказывать негативное влияние на ГМ, влияя как на серое, так и на белое вещество [45].

Острая гипергликемия (ДКА)

Проявления острой гипергликемии на фоне ДКА только недавно стали рассматриваться в качестве возможного триггера КД при СД 1 типа в детском возрасте [29, 46, 47]. Эффекты ДКА, который достаточно часто встречается у детей и подростков с данной эндокринопатией, на нейрокогнитивные способности до сих пор не убедительны, а патофизиологические механизмы снижения когнитивных функций на фоне острой гипергликемии еще полностью не выяснены [3]. Известно, что кетоновые тела могут оказывать прямое неблагоприятное влияние на активность ГМ, вызывая повышение уровня фактора проницаемости сосудов [29]. Исследования на животных выявили повреждение ГМ вследствие чрезмерного кетоза на фоне ДКА [29]. Экзогенно вводимые кетоны при моделировании ДКА приводили к снижению мозгового кровотока и уменьшению выработки высокоэнергетических фосфатных метаболитов [29]. A.V. Jessup et al. со-

общили, что у детей с СД 1 типа с ДКА наблюдалась тенденция к более низкой когнитивной функции по сравнению с пациентами с СД того же возраста, но без ДКА [48]. Другими исследователями показано, что даже однократный эпизод ДКА в детском и подростковом возрасте на фоне острой гипергликемии может приводить к КД, что проявлялось в снижении памяти и IQ [49].

Морфологические изменения головного мозга на фоне СД 1 типа

Связь между СД 1 типа и изменением развития ГМ в детском возрасте хорошо описана и изучена [27, 28, 41, 50–52]. Известно, что в детстве ГМ претерпевает значительные структурные и функциональные изменения, включая высокую и быстро меняющуюся метаболическую потребность, что может сделать развивающийся ГМ ребенка особенно уязвимым к перепадам уровня глюкозы в крови [21, 27, 45, 53–55]. Показано, что филогенетически более «старые» мозговые структуры, участвующие в сенсомоторной функции (затылочная доля, теменная доля), созревают первыми, затем – кора ГМ, в последнюю очередь – лобные доли [20]. Рост нейронов и формирование нейронных сетей активно происходят именно в детском возрасте [27, 45]. Объем серого вещества увеличивается в детстве, а затем начинает уменьшаться в подростковом возрасте из-за усиления процессов миелинизации [20]. Напротив, объем белого вещества увеличивается именно в подростковом возрасте [20]. Области, которые проходят длительные периоды развития, такие как гиппокамп, лобные доли и белое вещество, наиболее уязвимы для метаболических нарушений на фоне СД 1 типа [20]. Гиппокамп может быть особенно чувствителен к повреждениям при гипогликемии, обеспечивая потенциальный механизм нарушения обучения и памяти, наблюдаемый в некоторых исследованиях у детей с СД 1 типа [54]. Дисгликемия в раннем возрасте и даже внутриутробно может приводить к нарушениям процессов развития ЦНС, таких как формирование синапсов и образование миелина, которые происходят в детском возрасте [27].

Данные о негативном влиянии СД на развивающийся мозг подтверждаются исследованием, показывающим, что у детей с СД 1 типа в возрасте 3–10 лет значительно нарушено нормативное увеличение объемов белого вещества ГМ [56]. Аналогичные свидетельства изменения траекторий роста ГМ у детей с СД 1 типа получены и в других работах [54]. В целом области, находящиеся в стадии развития в момент влияния дисгликемии, более уязвимы, чем уже созревшие или созревающие позже [20]. Некоторые исследова-

тели обнаружили выраженные поражения ГМ у детей с СД 1 типа по данным магнитно-резонансной томографии, включая снижение плотности белого и серого вещества, а также уменьшение объема гиппокампа и миндалины [13]. Часто сообщаемый механизм, лежащий в основе КД, – это повреждение белого вещества ГМ, которое связано с более низкой скоростью обработки информации, что приводит к ухудшению обучения у детей и в конечном итоге к снижению IQ [20]. Дисгликемия, связанная с СД, также влияет на миелинизацию ГМ, поэтому наиболее частым когнитивным нарушением при СД 1 типа является снижение скорости психомоторных реакций, внимания и управляющих функций с более поздним уменьшением IQ [20]. Приводятся данные, согласно которым для развития аномалий ГМ на фоне СД 1 типа не требуется большого временного промежутка, они появляются у детей и подростков в течение 12–24 месяцев после постановки диагноза. Это позволяет предположить, что их возникновение не зависит от длительного воздействия повышенного уровня глюкозы в крови или от развития микрососудистых осложнений [41].

Клинические проявления КД при СД 1 типа в детском возрасте

СД 1 типа с его микрососудистыми осложнениями, лечением инсулином и другими лекарственными препаратами клинически может вызывать нейрокогнитивную дисфункцию от легкой до тяжелой степени, которая в первую очередь является следствием структурных и функциональных изменений в ЦНС [41]. Оптимальных нейропсихологических тестов для оценки нарушений когнитивных функций при СД в педиатрической практике не существует [12]. «Краткая шкала оценки психического статуса» (или тест Фолштейна) и «Монреальская когнитивная шкала» – два наиболее популярных скрининговых теста для диагностики КД у подростков, применение же оценочных когнитивных шкал у детей младшего возраста имеет большие ограничения [12]. В связи с этим существование специфического когнитивного паттерна у пациентов с СД 1 типа до сих пор остается спорным [30].

Но так или иначе, пациенты с СД 1 типа имеют существенные проявления КД, которую можно диагностировать клинически [57]. Дети с СД 1 типа по сравнению со здоровыми имеют более низкие способности в большинстве когнитивных областей: память, управляющие функции и внимание [30, 45, 58, 59]. Например, в исследовании М.А. Cato et al., куда вошли 144 ребенка с СД 1

типа и 72 ребенка из контрольной группы в возрасте 4–10 лет, продемонстрировано, что выраженность хронической гипергликемии положительно коррелировала с нарушением обучения и памяти, а также управляющих функций [45]. В другой работе 68 детей с СД 1 типа в возрасте 6–17 лет были разделены на три группы в зависимости от уровня HbA1c ($\leq 6,0$ –7,5 %, 7,6–8,5 % и более 8,6 %); максимальные проявления КД, диагностируемые по «Шкале интеллекта Векслера – Бельвю» и по «Тесту на внимание Бриккенкампа и Зиллмера», были зафиксированы у детей из 3-й группы, с максимальными значениями HbA1c [60]. Китайскими исследователями показано, что подростки с СД 1 типа ($n = 68$) имеют устойчивый дефицит внимания по сравнению со здоровыми подростками из контрольной группы ($n = 85$), и данные нарушения продолжают сохраняться уже во взрослом возрасте [61].

Известно, что выраженность КД у пациентов с СД 1 типа зависит от возраста начала заболевания и его продолжительности [30]. Возраст дебюта СД 1 типа, по-видимому, является наиболее важным критерием, от которого зависит клиническая выраженность КД: чем раньше диагностирован СД у ребенка, тем сильнее будут проявления КД [29]. На функциональном уровне у пациентов наблюдается ухудшение памяти, уменьшение скорости обработки информации, а также снижение психомоторных и зрительно-пространственных функций [2, 30].

Два отличительных нейрокогнитивных фенотипа характеризуют детей и подростков с СД 1 типа [2, 41]. У детей с СД, развившимся в более раннем возрасте (в течение первых 5–7 лет жизни), существует тенденция к снижению результатов во всех когнитивных областях (включая обучение и память), они с большей вероятностью соответствуют критериям клинически значимых церебральных нарушений, имеют меньший объем серого и белого вещества ГМ, а также большее количество микроструктурных аномалий [2, 41]. Практически все исследования показали, что диагноз СД в возрасте до 7 лет является самым сильным фактором риска нейрокогнитивной дисфункции [2, 41]. С другой стороны, у детей, начало заболевания которых пришлось на возраст старше 7 лет, наблюдаются умеренные, относительно ограниченные когнитивные нарушения, которые чаще всего характеризуются снижением психомоторной скорости, а также умеренное снижение показателей по тестам академической успеваемости, с нормальными навыками обучения и запоминания [41].

Заключение

Патогенез КД у детей и подростков на фоне СД 1 типа на данный момент до конца не ясен. У определенного количества детей с СД 1 типа может возникать повреждение ГМ, вызывающее нейрокогнитивный дефицит в детском возрасте [51]. Риск повреждения ГМ может быть больше у детей младшего возраста, так как именно период младшего детства является важным временным отрезком значительного развития ГМ и его миелинизации. В детском и подростковом возрасте СД 1 типа ассоциируется с высоким уровнем КД, которая негативно влияет на контроль за заболеванием и способствует снижению качества жизни пациентов [2, 29, 62]. Понимание процессов КД может улучшить как терапевтические, так и профилактические мероприятия при СД в педиатрической популяции [27, 62]. Такие меры могут включать стратегии для предотвращения ДКА, минимизации неблагоприятных проявлений дисгликемии, метаболические и эндокринные стратегии для защиты ГМ от гибели нейронов или церебральной дисфункции [27]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы полностью выяснить связь между диабетической дисгликемией и КД [27]. Учитывая все вышеперечисленные проявления, важно вовремя выполнять скрининг у больных СД 1 типа на наличие КД, проводить ее профилактику и лечение [31]. Лучшее понимание патофизиологии КД у данного контингента больных имеет решающее значение для лечения СД 1 типа и предотвращения осложнений со стороны ЦНС.

Список литературы / References

- Liu J., Fan W., Jia Y., Su X., Wu W., Long X., Sun X., Liu J., Sun W., Zhang T., ... Wang J. Altered gray matter volume in patients with type 1 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:45. doi: 10.3389/fendo.2020.00045
- Pignalosa F.C., Desiderio A., Mirra P., Nigro C., Perruolo G., Ulianich L., Formisano P., Beguinot F., Miele C., Napoli R., Fiory F. Diabetes and cognitive impairment: a role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(22):12366. doi: 10.3390/ijms222212366
- Chen H.J., Lee Y.J., Huang C.C., Lin Y.F., Li S.T. Serum brain-derived neurotrophic factor and neurocognitive function in children with type 1 diabetes. *J. Formos. Med. Assoc.* 2021;120(1 Pt 1):157–164. doi: 10.1016/j.jfma.2020.04.011
- He J., Li S., Liu F., Zheng H., Yan X., Xie Y., Li X., Zhou Z., Zhu X. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes*. 2018;10(12):948–957. doi: 10.1111/1753-0407.12775
- Kanikarla-Marie P., Jain S.K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radic. Biol. Med.* 2016;95:268–277. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020
- Green A., Hede S.M., Patterson C.C., Wild S.H., Imperatore G., Roglic G., Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia*. 2021;64(12):2741–2750. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8
- Rasmussen V.F., Jensen T.S., Tankisi H., Karlsson P., Vestergaard E.T., Kristensen K., Nyengaard J.R., Terkelsen A.J. Large fibre, small fibre and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *J. Diabetes Complications*. 2021;35(11):108027. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108027
- Stanescu D.E., Lord K., Lipman T.H. The epidemiology of type 1 diabetes in children. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2012;41:679–694. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.001
- Powers A.C. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J. Clin. Invest.* 2021;131(8):e142242. doi: 10.1172/JCI142242
- Seaquist E.R. The impact of diabetes on cerebral structure and function. *Psychosom. Med.* 2015;77(6):616–621. doi: 10.1097/PSY.0000000000000207
- Silva R.A.E., Ganen A.P., Fernandes V.F.T., Evangelista N.M.A., Figueiredo C.C., Pacheco L.A., Colares Neto G.P. Evaluation of sleep characteristics of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Rev. Paul. Pediatr.* 2021;40:e2020407. doi: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020407
- Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., Russell J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16(9):87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x
- Toprak H., Yetis H., Alkan A., Filiz M., Kurtcan S., Aralasmak A., Aksu M.Ş., Cesur Y. Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Br. J. Radiol.* 2016;89(1059):20150680. doi: 10.1259/bjr.20150680
- Dimeglio L.A., Evans-Molina C., Oram R.A. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391:2449–2462. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31320-5
- White N.H. Long-term outcomes in youths with diabetes mellitus. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2015;62(4):889–909. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.004
- Bjornstad P., Donaghue K.C., Maahs D.M. Macrovascular disease and risk factors in youth with type 1 diabetes: time to be more attentive to treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(10):809–820. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30035-4
- Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T., Yuan X.Y., Wang X.G. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus:

A narrative review. *Heliyon*. 2022; 8(8):e10073. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10073

18. Wolf V., Abdul Y., Ergul A. Novel targets and interventions for cognitive complications of diabetes. *Front. Physiol.* 2022;12:815758. doi: 10.3389/fphys.2021.815758

19. Lyoo I.K., Yoon S., Renshaw P.F., Hwang J., Bae S., Musen G., Kim J.E., Bolo N., Jeong H.S., Simonson D.C., ... Jacobson A.M. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013;8(8):e71304. doi: 10.1371/journal.pone.0071304

20. Schwartz D.D., Wasserman R., Powell P.W., Axelrad M.E. Neurocognitive outcomes in pediatric diabetes: a developmental perspective. *Curr. Diab. Rep.* 2014;14(10):533. doi: 10.1007/s11892-014-0533-x

21. Siller A.F., Lugar H., Rutlin J., Koller J.M., Semenkovich K., White N.H., Arbelaez A.M., Shimony J., Hershey T. Severity of clinical presentation in youth with type 1 diabetes is associated with differences in brain structure. *Pediatr. Diabetes*. 2017;18(8):686–695. doi: 10.1111/pedi.12420

22. van Sloten T.T., Sedaghat S., Carnethon M.R., Launer L.J., Stehouwer C.D. A. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diab. Endocrinol.* 2020; 8: 325–336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X

23. Liu H., Yu S., Xu W., Xu J. Enhancement of 26S proteasome functionality connects oxidative stress and vascular endothelial inflammatory response in diabetes mellitus. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2012;32:2131–2140. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.253385

24. Ahmad R., Chowdhury K., Kumar S., Irfan M., Reddy G.S., Akter F., Jahan D., Haque M. Diabetes mellitus: a path to amnesia, personality, and behavior change. *Biology (Basel)*. 2022;11(3):382. doi: 10.3390/biology11030382

25. Lin L., Wu Y., Chen Z., Huang L., Wang L., Liu L. Severe hypoglycemia contributing to cognitive dysfunction in diabetic mice is associated with pericyte and blood-brain barrier dysfunction. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:775244. doi: 10.3389/fnagi.2021.775244

26. Embury C.M., Wiesman A.I., Proskovec A.L., Heinrichs-Graham E., McDermott T.J., Lord G.H., Brau K.L., Drincic A.T., Desouza C.V., Wilson T.W. Altered brain dynamics in patients with type 1 diabetes during working memory processing. *Diabetes*. 2018;67(6):1140–1148. doi: 10.2337/db17-1382

27. Cameron F.J., Northam E.A., Ryan C.M. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2019;3(6):427–436. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30055-0

28. Tonoli C., Heyman E., Roelands B., Pattyn N., Buyse L., Piacentini M.F., 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. doi: 10.1111/1753-0407.12193

29. Cameron F.J. The impact of diabetes on brain function in childhood and adolescence. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2015;62(4):911–927. doi: 10.1016/j.pcl.2015.04.003

30. Shalimova A., Graff B., Gąsecki D., Wolf J., Sabisz A., Szurowska E., Jodzio K., Narkiewicz K. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104:2239–2249. doi: 10.1210/jc.2018-01315

31. Luna R., Manjunatha T.R., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. A comprehensive review of neuronal changes in diabetics. *Cureus*. 2021;13(10):e19142. doi: 10.7759/cureus.19142

32. Roh E., Song D.K., Kim M.S. Emerging role of the brain in the homeostatic regulation of energy and glucose metabolism. *Exp. Mol. Med.* 2016;48(3):e216. doi: 10.1038/emm.2016.4

33. Jaser S.S., Jordan L.C. Brain health in children with type 1 diabetes: risk and protective factors. *Curr. Diab. Rep.* 2021;21(4):12. doi: 10.1007/s11892-021-01380-w

34. Janez A., Guja C., Mitrakou A., Lalic N., Tankova T., Czupryniak L., Tabák A.G., Prazny M., Martinka E., Smircic-Duvnjak L. Insulin therapy in adults with type 1 diabetes mellitus: a narrative review. *Diabetes Ther.* 2020;11:387–409. doi: 10.1007/s13300-019-00743-7

35. Ryan C.M. Long-term effects of hypoglycaemia on cognitive function in diabetes. In: *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. Eds. B.M. Frier, S.R. Heller, R.J. McCrimmon. Chichester: Wiley-Blackwell, 2014. P. 285–304.

36. Jackson D. A., Michael T., Vieira de Abreu A., Agrawal R., Bortolato M., Fisher S.J. Prevention of severe hypoglycemia-induced brain damage and cognitive impairment with verapamil. *Diabetes*. 2018;67:2107–2112. doi: 10.2337/db18-0008

37. Aberdeen H., Battles K., Taylor A., Garner-Donald J., Davis-Wilson A., Rogers B.T., Cavalier C., Williams E.D. The aging vasculature: glucose tolerance, hypoglycemia and the role of the serum response factor. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021;8:58. doi: 10.3390/jcdd8050058

38. Blasetti A., Chiuri R.M., Tocco A.M., Giulio C.D., Mattei P.A., Ballone E., Chiarelli F., Verrotti A. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J. Child. Neurol.* 2011;26(11):1383–1391. doi: 10.1177/0883073811406730

39. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472:1299–1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x 64

40. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes. *Mol. Neurobiol.* 2018;55:9075–9088. doi: 10.1007/s12035-018-1044-6

41. Ryan C.M., van Duinkerken E., Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am. Psychol.* 2016;71(7):563–576. doi: 10.1037/a0040455

42. Luo X., Wu J., Jing S., Yan L.J. Hyperglycemic stress and carbon stress in diabetic glucotoxicity. *Aging Dis.* 2016;7(1):90–110. doi: 10.14336/AD.2015.0702
43. Sergi D., Renaud J., Simola N., Martinoli M.G. Diabetes, a contemporary risk for parkinson's disease: epidemiological and cellular evidences. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:302. doi: 10.3389/fnagi.2019.00302
44. Filip P., Canna A., Moheet A., Bednarik P., Grohn H., Li X., Kumar A.F., Olawsky E., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Structural alterations in deep brain structures in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2020;69(11):2458–2466. doi: 10.2337/db19-1100
45. Cato M.A., Mauras N., Ambrosino J., Bondurant A., Conrad A.L., Kollman C., Cheng P., Beck R.W., Ruedy K.J., Aye T., ... Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Cognitive functioning in young children with type 1 diabetes. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2014;20(2):238–247. doi: 10.1017/S1355617713001434
46. Li W., Huang E., Gao S.J. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57:29–36. doi: 10.3233/JAD-161250
47. Tomkins M., McCormack R., O'Connell K., Agha A., Merwick A. Metabolic encephalopathy secondary to diabetic ketoacidosis: a case report. *BMC Endocr. Disord.* 2019;19:71. doi: 10.1186/s12902-019-0398-8
48. Jessup A.B., Grimley M.B., Meyer E., Passmore G.P., Belger A., Hoffman W.H., Çalikoğlu A.S. Effects of diabetic ketoacidosis on visual and verbal neurocognitive function in young patients presenting with new-onset type 1 diabetes. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015;7(3):203–210. doi: 10.4274/jcrpe.2158
49. Ghetti S., Kuppermann N., Rewers A., Myers S.R., Schunk S.E., Stoner M.J., Garro A., Quayle K.S., Brown K.M., Trainor J.L., ... Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) DKA FLUID Study Group. Cognitive function following diabetic ketoacidosis in children with new-onset or previously diagnosed type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:2768–2775. doi: 10.2337/dc20-0187
50. McCrimmon R.J., Ryan C.M., Frier B.M. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet.* 2012; 379: 2291–2299. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60360-2
51. Nunley K.A., Rosano C., Ryan C.M., Jennings J.R., Aizenstein H.J., Zgibor J.C., Costacou T., Boudreau R.M., Miller R., Orchard T.J., Saxton J.A. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1768–1776. doi: 10.2337/dc15-0041
52. Musen G., Tinsley L.J., Marcinkowski K.A., Pober D., Sun J.K., Khatri M., Huynh R., Lu A., King G.L., Keenan H.A. Cognitive function deficits associated with long-duration type 1 diabetes and vascular complications. *Diabetes Care.* 2018; 41: 1749–1756. doi: 10.2337/dc17-1955
53. Barnea-Goraly N., Raman M., Mazaika P., Marzelli M., Hershey T., Weinzimer S.A., Aye T., Buckingham B., Mauras N., White N.H., ... Reiss A.L. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37(2):332–340. doi: 10.2337/dc13-1388
54. Mauras N., Mazaika P., Buckingham B., Weinzimer S., White N.H., Tsalikian E., Hershey T., Cato A., Cheng P., Kollman C., ... Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes.* 2015; 64: 1770–1779. doi: 10.2337/db14-1445
55. Arbelaez A.M., Semenkovich K., Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr. Diabetes.* 2013;14(8):541–553. doi: 10.1111/pedi.12088
56. Aye T., Reiss A.L., Kesler S., Hoang S., Drobny J., Park Y., Schleifer K., Baumgartner H., Wilson D.M., Buckingham B.A. The feasibility of detecting neuropsychologic and neuroanatomic effects of type 1 diabetes in young children. *Diabetes Care.* 2011;34:1458–1462. doi: 10.2337/dc10-2164
57. He J., Ryder A.G., Li S., Liu W., Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 2018(a);9(6):1342–1353. doi: 10.1111/jdi.12840
58. Duke D.C., Harris M.A. Executive function, adherence, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: a literature review. *Curr. Diab. Rep.* 2014;14(10):532. doi: 10.1007/s11892-014-0532-y
59. Lin A., Northam E.A., Werther G.A., Cameron F.J. Risk factors for decline in IQ in youth with type 1 diabetes over the 12 years from diagnosis/illness onset. *Diabetes Care.* 2015;38(2):236–242. doi: 10.2337/dc14-1385
60. Stanisławska-Kubiak M., Mojs E., Wójciak R.W., Piasecki B., Matecka M., Sokalski J., Kopczyński P., Fichna P. An analysis of cognitive functioning of children and youth with type 1 diabetes (T1DM) in the context of glycemic control. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2018;22(11):3453–3460. doi: 10.26355/eurrev_201806_15170
61. Zou W., He J., Liu Y., Zhu J., Liu F., Xie Y., Li C., Du H., Huang F., Zhou Z., Li X., Zhu X. Sustained attention deficits in adults with juvenile-onset type 1 diabetes mellitus. *Psychosom. Med.* 2021;83(8):906–912. doi: 10.1097/PSY.0000000000000992
62. Limbers C.A., Emery K., Young D., Stephen M. Cognitive functioning, metabolic control, and treatment type in youth with type 1 diabetes. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015;28(3-4):353–355. doi: 10.1515/jpem-2014-0317

Сведения об авторах:

Юрий Витальевич Быков, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubkov@gmail.com

Владимир Александрович Батурин, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6892-3552, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Information about the authors:

Yuri V. Bykov, candidate of medicine sciences, ORCID: 0000-0003-4705-3823, e-mail: yubkov@gmail.com

Vladimir A. Baturin, doctor of medicine sciences, ORCID: 0000-0002-6892-3552, e-mail: prof.baturin@gmail.com

Поступила в редакцию 11.09.2022

После доработки 02.12.2022

Принята к публикации 20.12.2022

Received 11.09.2022

Revision received 02.12.2022

Accepted 20.12.2022