

DOI: 10.29296/25877305-2018-04-14

## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОМЕТАБОЛИЗМА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1

**Ю. Самойлова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Ротканк**,  
**Н. Жукова**, доктор медицинских наук, профессор,  
**М. Матвеева**, кандидат медицинских наук,  
**И. Толмачев**, кандидат медицинских наук  
Сибирский государственный медицинский университет, Томск  
**E-mail:** rotkank.mariya@mail.ru

*Представлены данные об оценке основных метаболитов ткани головного мозга с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии у молодых пациентов с сахарным диабетом типа 1.*

**Ключевые слова:** эндокринология, сахарный диабет, метаболизм, спектроскопия, когнитивная дисфункция.

**Для цитирования:** Самойлова Ю., Ротканк М., Жукова Н. и др. Особенности нейрометаболизма у молодых пациентов с сахарным диабетом типа 1 // Врач. – 2018; 29 (4): 67–70. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-14

**С**ахарный диабет (СД) – серьезное метаболическое заболевание, оказывающее негативное влияние на состояние практически всех органов и систем. Центральная нервная система (ЦНС) не является исключением. Доказано, что СД типа 1 (СД1) может существенно влиять на структуру и функционирование головного мозга (ГМ) [1]. Механизмы, лежащие в основе подобных нарушений, до сих пор до конца не изучены, однако нет сомнений в том, что факторы, имеющие место при данном заболевании – хроническая гипергликемия, частые эпизоды гипогликемии, прямое действие инсулина – оказывают негативное влияние на работу ГМ [2].

Для оценки состояния ЦНС существует ряд диагностических методик. Наиболее информативны из них нейровизуализирующие, например протонная магнитно-резонансная спектроскопия ( $^1\text{H}$ -MRS), которая позволяет оценить биохимический состав тканей *in vivo* путем определения основных метаболитов, ответственных за те или иные внутриклеточные процессы [3].

Изучено содержание основных метаболитов в клетках ГМ, установлена связь выявленных нарушений с наличием когнитивной дисфункции у пациентов с СД1.

Обследованы 30 пациентов с СД1 (12 мужчин и 18 женщин). При включении пациентов в исследование

учитывали отсутствие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, поражений ЦНС, диабетического кетоацидоза и тяжелых приступов гипогликемии в последние 6 мес, предшествующих исследованию, а также отсутствие противопоказаний для проведения  $^1\text{H}$ -МРС. В контрольную группу вошли 18 практически здоровых людей (8 мужчин и 10 женщин). Возраст обследованных – от 19 до 39 лет. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России (заключение от 02.11.15 №4320/1). Диагноз СД1 был поставлен в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (2017) [4].

**Многовоксельная  $^1\text{H}$ -МРС ГМ** проводилась на аппарате Magnetom Symphony 1,5T (Siemens) со временем релаксации  $\text{TE}=135$ , объем вокселя –  $1,5 \text{ см}^3$ ; фиксировали основные спектры холина (Cho), креатина/фосфокреатина (Cr, Cr2), N-ацетиласпартата (NAA).

**Обработка данных, полученных методом  $^1\text{H}$ -МРС.** Методом линейной группировки были отобраны данные метаболитов – Cho (холин), Cr (креатин), Cr2 (фосфокреатин), NAA, локализующихся в сером веществе медиальной коры, в белом веществе слева и справа в латеральных областях [5]. С помощью регионального подхода были отобраны данные метаболитов Cho (холин), Cr (креатин), Cr2 (фосфокреатин), NAA (N-ацетиласпартат), локализующихся в области гиппокампа слева и справа [5]. Усреднив данные о концентрации для каждого метаболита (Cho, NAA, Cr, Cr2) в каждой области, получили 20 показателей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета PSPP. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Применяли описательный и сравнительный анализ. Описательный анализ включал в себя определение среднего арифметического ( $\bar{X}$ ), ошибки среднего значения ( $m$ ), а также расчет квартилей ( $\text{Me}$ ,  $\text{Q1}$ – $\text{Q3}$ ) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных параметров и по Z-критерию Манна–Уитни – для ненормально распределенных. Достоверность различий для зависимых показателей определялась по критерию Уилкоксона. За критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

**Клиническая характеристика групп.** Средний возраст пациентов с СД1 составил  $26,0 \pm 4,8$  года, группы контроля –  $30,0 \pm 6,4$  года; средний уровень гликированного гемоглобина у пациентов с СД1 –  $8,3 \pm 0,9\%$ , в группе контроля –  $5,2 \pm 0,4\%$ .

**Данные  $^1\text{H}$ -МРС.** При сравнении больных СД1 ( $n=30$ ) и контрольной группы ( $n=18$ ) по метаболитам Cho (холин), Cr (креатин), Cr2 (фосфокреатин), NAA (N-ацетиласпартат), сгруппированным по методу линейной группировки и региональному подходу в медиальной коре ГМ, белом веществе обоих полушарий и гиппокампе, статистически значимых различий не обнаружили на основании непараметрического критерия для 2 независимых выборок U-критерия Манна–Уитни (для всех показателей  $p > 0,05$ ). К этим же областям был применен метод повоксельной оценки. Согласно нумерации вокселей, каждый метаболит в каждом вокселе обозначен индексом: Cho1–Cho36, Cr1–Cr36, CrP1–CrP36, NAA1–NAA36 [5]. При сравнительной оценке по метаболиту Cho (холин) больных СД1 и лиц контрольной группы, выделенных с повоксельной оценкой, выявлено статистически значимое различие по показателю Cho12: у пациентов с СД1 –  $0,82$  ( $0,75$ – $0,84$ ), что меньше, чем у здоровых лиц, –  $0,87$  ( $0,81$ – $2,02$ ), на основании непараметрического критерия для 2 независимых выборок U-критерия Манна–Уитни ( $p=0,033$ ). По остальным значениям вокселей статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ). При сравнении по метаболиту Cr (креатин) отмечены статистически значимые различия: Cr5 ( $0,74$  [ $0,70$ – $0,75$ ]) и Cr10 ( $0,66$  [ $0,64$ – $0,68$ ]) у пациентов с СД1 больше, чем у лиц группы контроля: соответственно Cr5 –  $0,65$  ( $0,63$ – $0,69$ ) и Cr10 –  $0,55$  ( $0,54$ – $0,56$ ), а показатели Cr25 –  $0,96$  ( $0,88$ – $1,05$ ); Cr26 –  $0,97$  ( $0,85$ – $1,16$ ); Cr28 –  $1,14$  ( $0,95$ – $1,25$ ); Cr31 –  $1,34$  ( $1,02$ – $1,48$ ) и Cr36 –  $1,13$  ( $1,02$ – $1,21$ ) ниже, чем у лиц без СД1, соответственно: Cr25 –  $1,14$  ( $1,06$ – $1,14$ ); Cr26 –  $1,19$  ( $1,17$ – $1,19$ ); Cr28 –  $1,3$  ( $1,21$ – $1,35$ ); Cr31 –  $1,59$  ( $1,55$ – $1,62$ ); Cr36 –  $1,35$  ( $1,25$ – $1,39$ );  $p=0,001$ – $0,049$ . По остальным значениям вокселей статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ). При анализе метаболита CrP (фосфокреатин) установлены статистически значимые различия значений CrP3 –  $1,18$  ( $0,99$ – $1,18$ ); CrP5 –  $1,92$  ( $1,91$ – $1,94$ ); CrP6 –  $1,81$  ( $1,72$ – $1,81$ ); CrP7 –  $2,03$  ( $2,02$ – $2,12$ ); CrP10 –  $1,89$  ( $1,87$ – $1,90$ ); CrP12 –  $2,48$  ( $2,41$ – $2,50$ ); CrP18 –  $1,31$  ( $0,90$ – $1,43$ ); CrP28 –  $1,33$  ( $1,00$ – $1,34$ ); CrP29 –  $1,18$  ( $1,07$ – $1,21$ ); CrP30 –  $1,45$  ( $1,13$ – $1,45$ ): у пациентов с СД1 выше, чем в контрольной группе: соответственно CrP3 –  $0,61$  ( $0,59$ – $0,62$ ); CrP5 –  $1,20$  ( $1,18$ – $1,21$ ); CrP6 –  $1,14$  ( $1,12$ – $1,15$ ); CrP7 –  $1,75$  ( $1,72$ – $1,77$ ); CrP10 –  $1,36$  ( $1,26$ – $1,64$ ); CrP12 –  $1,25$  ( $1,21$ – $1,27$ ); CrP18 –  $0,76$  ( $0,69$ – $0,81$ ); CrP28 –  $0,89$  ( $0,86$ – $0,91$ ); CrP29 –  $0,69$  ( $0,65$ – $0,71$ ); CrP30 –  $1,46$  ( $1,22$ – $1,67$ ), а значения CrP4 –  $0,83$  ( $0,83$ – $0,84$ ); CrP15 –  $1,21$  ( $0,84$ – $1,21$ ); CrP31 –  $1,46$  ( $1,22$ – $1,67$ ) и CrP32 –  $1,42$  ( $1,12$ – $1,48$ ) у пациентов с СД1 не ниже, чем у лиц без СД1: соответственно CrP4 –  $1,23$  ( $1,22$ – $1,26$ ); CrP15 –  $1,92$  ( $1,34$ – $2,00$ ); CrP31 –  $2,49$  ( $2,44$ – $2,53$ ) и CrP32 –  $2,18$  ( $1,91$ – $2,31$ );  $p < 0,001$ – $0,047$ . По остальным значениям вокселей статистически значимых различий не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

При сравнении пациентов с СД1 и контрольной группы по метаболиту NAA (N-ацетиласпартат) значимых различий по вокселям не обнаружено для всех показателей ( $p > 0,05$ ).

Была проведена также статистическая обработка соотношений метаболитов (см. таблицу), которая показала, что соотношение метаболитов ChoHypRight/CrPHypRight у больных составило 0,47 (0,44–0,73) – меньше, чем у здоровых – 0,84 (0,74–0,97); U-критерий Манна–Уитни составил 27 ( $p = 0,008$ ), а отношение CrHypRight/CrPHypRight в основной группе – 0,41 (0,35–0,59) – меньше, чем в группе контроля, – 0,62 (0,57–0,74);  $U = 35$  ( $p = 0,025$ ). Соотношение CrWhiteCenter/NAAWhiteCenter у обследованных с СД1 составило 0,57 (0,53–0,61) – меньше, чем у здоровых – 0,64 (0,60–0,65); U-критерий Манна–Уитни составил 33 ( $p = 0,019$ ). В остальных соотношениях метаболитов различий не выявлено ( $p = 0,05$ ).

Основные различия между больными СД1 и лицами контрольной группы были обнаружены по метаболитам креатину и фосфокреатину, которые по своей функции являются маркерами энергетического обмена и способствуют гликолизу [6–8], что возможно при нарушении углеводного обмена. Было обнаружено, что при усреднении концентрации креатина и фосфокреатина в области гиппокампа у больных СД и в контрольной группе достоверные различия отсутствуют, но при повоксельной оценке наблюдаются достоверно значимые различия для указанных показателей (U-критерий Манна–Уитни;  $p < 0,05$ ). Было сделано предположение о наличии градиента концентраций указанных метаболитов между передней и задней частью гиппокампа, что было подтверждено при использовании критерия Уилкоксона ( $p < 0,05$ ) для оценки достоверности различий концентраций между соседними вокселями – у контрольной группы этого градиента не наблюдалось. Гиппокамп является одной из древних структур нервной системы, и поэтому возможности его адаптации в первую очередь определяются метаболической перестройкой; таким образом, функциональные изменения затрагивают его в первую очередь.

Однако в коре таких изменений не наблюдается. Кора ГМ – более моло-

дой элемент нервной системы. Можно предположить, что компенсаторные механизмы коры ГМ определяют ее пластическими свойствами, а не только изменением энергетического метаболизма. На компенсаторном этапе клинические проявления не выявляются.

СД1 приводит к нарушению содержания основных метаболитов в клетках ГМ. Для подтверждения выдвинутых гипотез требуется продолжение исследований с увеличением объема выборки, а также оценкой качественных и количественных изменений структур ГМ.

\*\*\*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

**Соотношения «химических сдвигов» ppm метаболитов, сгруппированных регионарно в гиппокампе и линейно на коре (Me; Q1:Q3)**

Показатель	Больные СД1 (n=30)	Контрольная группа (n=18)	p	
Cho/Cr	ChoHypLeft/CrHypLeft	1,07 (0,99–1,24)	1,05 (0,96–1,11)	0,726
	ChoHypRight/CrHypRight	1,21 (1,08–1,32)	1,21 (1,13–1,29)	0,686
	ChoGrayLeft/CrGrayLeft	0,83 (0,73–1,0)	0,88 (0,69–1,01)	0,936
	ChoWhiteCenter/CrWhiteCenter	0,96 (0,87–1,01)	0,84 (0,66–1)	0,225
	ChoGrayRight/CrGrayRight	0,91 (0,75–1,0)	0,88 (0,76–1,04)	0,893
Cho/CrP	ChoHypLeft/CrHypLeft	0,69 (0,55–0,88)	0,87 (0,65–0,89)	0,205
	ChoHypRight/CrPHypRight	0,47 (0,44–0,73)	0,84 (0,74–0,97)	0,008
	ChoGrayLeft/CrPGrayLeft	0,83 (0,63–1,3)	0,9 (0,78–1,06)	0,5
	ChoWhiteCenter/CrPWhiteCenter	0,8 (0,55–1,03)	0,74 (0,65–0,91)	0,936
	ChoGrayRight/CrPGrayRight	0,81 (0,56–1,0)	0,75 (0,57–0,83)	0,571
Cho/NAA	ChoHypLeft/NAAHypLeft	0,54 (0,50–0,61)	0,59 (0,58–0,66)	0,247
	ChoHypRight/NAAHypRight	0,58 (0,52–0,67)	0,67 (0,58–0,76)	0,225
	ChoGrayLeft/NAAGrayLeft	0,47 (0,42–0,53)	0,48 (0,47–0,51)	0,767
	ChoWhiteCenter/NAAWhiteCenter	0,53 (0,49–0,56)	0,55 (0,48–0,60)	0,726
	ChoGrayRight/NAAGrayRight	0,45 (0,39–0,54)	0,49 (0,39–0,52)	0,767
Cr/CrP	CrHypLeft/CrPHypLeft	0,71 (0,49–0,78)	0,84 (0,76–0,93)	0,09
	CrHypRight/CrPHypRight	0,41 (0,35–0,59)	0,62 (0,57–0,74)	0,025
	CrGrayLeft/CrPGrayLeft	0,93 (0,77–1,32)	1,18 (1,02–1,21)	0,571
	CrWhiteCenter/CrPWhiteCenter	0,81 (0,62–0,9)	0,89 (0,80–1,19)	0,293
	CrGrayRight/CrPGrayRight	0,85 (0,72–1,12)	0,8 (0,74–0,87)	0,609
Cr/NAA	CrHypLeft/NAAHypLeft	0,5 (0,48–0,61)	0,56 (0,46–0,62)	0,535
	CrHypRight/NAAHypRight	0,51 (0,42–0,54)	0,56 (0,43–0,60)	0,435
	CrGrayLeft/NAAGrayLeft	0,55 (0,48–0,62)	0,55 (0,51–0,58)	0,893
	CrWhiteCenter/NAAWhiteCenter	0,57 (0,53–0,61)	0,64 (0,60–0,65)	0,019
	CrGrayRight/NAAGrayRight	0,5 (0,46–0,57)	0,56 (0,52–0,56)	0,246
CrP/NAA	CrPHypLeft/NAAHypLeft	0,81 (0,63–1,01)	0,74 (0,65–0,96)	0,686
	CrPHypRight/NAAHypRight	1,23 (0,8–1,3)	0,79 (0,63–0,91)	0,112
	CrPGrayLeft/NAAGrayLeft	0,62 (0,38–0,70)	0,54 (0,49–0,60)	0,535
	CrPWhiteCenter/NAAWhiteCenter	0,76 (0,63–0,86)	0,74 (0,53–0,75)	0,726
	CrPGrayRight/NAAGrayRight	0,6 (0,50–0,66)	0,64 (0,59–0,81)	0,403

---

## Литература

1. Brands A., Biessels G., de Haan E. et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: A meta-analysis // *Diabetes Care*. – 2005; 28: 726–35.
2. Kodl Cr., Seaquist E. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus // *Endocr. Rev.* – 2008; 29 (4): 494–511.
3. Труфанов Г.Е., Тютин Л.А. Магнитно-резонансная спектроскопия / СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2008; 239 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. // *Сахарный диабет*. – 2017; 1S: 1–112.
5. Богдан А.А., Хоменко Ю.Г., Катаева Г.В. и др. Принципы группировки данных при оценке результатов многовоксельного спектроскопического исследования головного мозга // *Лучевая диагностика и тер.* – 2016; 4 (7): 15–9.
6. Burtscher I., Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine // *J. Magn. Reson. Imaging*. – 2001; 13: 560–7.
7. Valk J., Barkhof F., Scheltens P. *Magnetic resonance in dementia* / Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002.
8. Maheshwari S., Fatterpekar G., Castillo M. et al. Proton MR Spectroscopy of the brain // *Semin. Ultrasound CT MR*. – 2000; 21: 434–51.

---

### NEUROMETABOLIC CHARACTERISTICS IN YOUNG PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

*Professor Yu. Samoilova, MD; M. Rotkank; Professor N. Zhukova, MD; M. Matveeva, Candidate of Medical Sciences; I. Tolmachev, Candidate of Medical Sciences Siberian State Medical University, Tomsk*

*The paper presents the data on main brain tissue metabolites, which have been obtained by proton magnetic resonance spectroscopy, in young patients with type 1 diabetes mellitus.*

**Key words:** *endocrinology, diabetes mellitus, metabolism, spectroscopy, cognitive dysfunction.*

**For citation:** *Samoilova Yu., Rotkank M., Zhukova N. et al. Neurometabolic characteristics in young patients with type 1 diabetes mellitus // Vrach. – 2018; 29 (4): 67–70. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-14*