



Нейросети в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 и 2-го типа

Ю.Г. Самойлова¹, М.В. Матвеева², Д.А. Кудлай^{2,3}, О.С. Тонких¹, И.В. Толмачев¹

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Когнитивная дисфункция, включая легкие когнитивные нарушения и деменцию, все чаще признается серьезным осложнением сахарного диабета (СД), которое влияет на самочувствие пациента и управление заболеванием. Исследования методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали различную степень атрофии коры головного мозга (ГМ), церебральные инфаркты и глубокие поражения белого вещества. Для объяснения взаимосвязи между СД и снижением когнитивных функций выдвинуто несколько гипотез, в основе которых – вариабельность гликемии, приводящая к морфометрическим изменениям ГМ. Возможность прогнозирования снижения когнитивных функций еще до его клинического развития позволит проводить раннюю профилактику данной патологии, а также прогнозировать течение уже имеющейся патологии и корректировать медикаментозные схемы лечения.

Цель. Создание компьютерной нейросетевой модели прогнозирования развития когнитивных нарушений при СД на основе методов нейровизуализации ГМ.

Материалы и методы. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики, протокол одобрен этическим комитетом. В исследование включены 85 пациентов с СД 1-го типа (СД 1) и 95 пациентов с СД 2-го типа (СД 2), которых разделили на группу пациентов, имеющих нормальные когнитивные функции, и группу с когнитивными нарушениями. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и длительности заболевания. Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторингирования уровня глюкозы (iPro2, Libre). Стандартное МРТ-исследование ГМ проводили в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях на аппарате Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, Китай. Для обработки данных МРТ использовали программу Free Surfer (США) для анализа и визуализации структурных и функциональных данных нейровизуализации от поперечного сечения или продольных исследований, а для сегментации – непосредственно пакетную программу Recon-all. Все статистические анализы и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения Statistica Statsoft (версия 10) на операционных системах Windows 7/XP Pro. Для построения нейросетевой модели применяли когнитивную систему IBM WATSON.

Результаты. В результате исследования при СД 1 когнитивные нарушения представлены преимущественно в виде легкой – 36,9% (n=24) и средней степени – 30,76% (n=20), а при СД 2 – легкой – 37% (n=30), средней – 49,4% (n=40) и тяжелой степени – 13,6% (n=11). Когнитивные функции при СД 1 снижены по параметрам памяти и внимания, тогда как при СД 2 это прослеживается еще и в заданиях на зрительно-конструктивные навыки, беглость речи, абстракцию (p<0,001). В ходе анализа у пациентов с СД 1 и 2 и когнитивными нарушениями выявлены различия индексов вариабельности гликемии. При проведении стандартной МРТ ГМ зарегистрировали наличие изменения белого и серого вещества (глиоза и лейкоареоза). Для СД 1 и 2 свойственна общая и региональная атрофия ГМ, которая ассоциирована с дисгликемией. При построении нейросетевых моделей для СД 1 параметры уменьшения объемов областей ГМ определяют развитие когнитивных нарушений на 93,5%, тогда как дополнительно коэффициенты вариабельности гликемии – на 98,5%. Такая же особенность выявлена при СД 2 – 95,3 и 97,9% соответственно.

Заключение. При СД 1 и 2 с когнитивными нарушениями чаще регистрируются повышенные коэффициенты вариабельности гликемии. В данной публикации описываются лабораторные и инструментальные параметры как потенциальные диагностические возможности эффективного управления СД и профилактики когнитивных нарушений. Нейросетевые модели с использованием коэффициентов вариабельности гликемии и магнитно-резонансной морфометрии позволяют осуществлять предиктивную диагностику когнитивных нарушений при обоих типах СД.

Ключевые слова: нейросети, сахарный диабет 1 и 2-го типа, когнитивные нарушения

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Кудлай Д.А., Тонких О.С., Толмачев И.В. Нейросети в предиктивной диагностике когнитивных нарушений при сахарном диабете 1 и 2-го типа. Терапевтический архив. 2021;93(11):1349–1358. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201253

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Матвеева Мария Владимировна** – д-р мед. наук, доц. каф. детских болезней, доц. каф. общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ВО СибГМУ. Тел.: +7(913)815-25-52; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Самойлова Юлия Геннадьевна – д-р мед. наук, зав. каф. детских болезней, проф. каф. факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Кудлай Дмитрий Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии Института фармации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет); вед. науч. сотр. лаб. персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71 ФГБУ ГНЦ ИМ. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Тонких Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием томографических методов ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0003-0589-0260

Толмачев Иван Владиславович – канд. мед. наук, рук. Целевой поисковой лаборатории медико-инженерных технологий Фонда перспективных исследований, доц. каф. медицинской и биологической кибернетики ФГБОУ ВО СибГМУ. ORCID: 0000-0002-2888-5539

✉ **Mariia V. Matveeva.** E-mail: matveeva.mariia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9966-6686

Iuliia G. Samoilova. ORCID: 0000-0002-2667-4842

Dmitrii A. Kudlay. ORCID: 0000-0003-1878-4467

Olga S. Tonkikh. ORCID: 0000-0003-0589-0260

Ivan V. Tolmachev. ORCID: 0000-0002-2888-5539

Neural networks in the predictive diagnosis of cognitive impairment in type 1 and type 2 diabetes mellitus

Iuliia G. Samoilo¹, Mariia V. Matveeva², Dmitrii A. Kudlay^{2,3}, Olga S. Tonkikh¹, Ivan V. Tolmachev¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³National Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Cognitive dysfunction, including mild cognitive impairment and dementia, is increasingly recognized as a serious complication of diabetes mellitus (DM) that affects patient well-being and disease management. Magnetic resonance imaging (MRI)-studies have shown varying degrees of cortical atrophy, cerebral infarcts, and deep white matter lesions. To explain the relationship between DM and cognitive decline, several hypotheses have been proposed, based on the variability of glycemia leading to morphometric changes in the brain. The ability to predict cognitive decline even before its clinical development will allow the early prevention of this pathology, as well as to predict the course of the existing pathology and to adjust medication regimens.

Aim. To create a computer neural network model for predicting the development of cognitive impairment in DM on the basis of brain neuroimaging techniques.

Materials and methods. The study was performed in accordance with the standards of good clinical practice; the protocol was approved by the Ethics Committee. The study included 85 patients with type 1 diabetes and 95 patients with type 2 diabetes, who were divided into a group of patients with normal cognitive function and a group with cognitive impairment. The patient groups were comparable in age and duration of disease. Cognitive impairment was screened using the Montreal Cognitive Assessment Scale. Data for glycemic variability were obtained using continuous glucose monitoring (iPro2, Libre). A standard MRI scan of the brain was performed axially, sagittally, and coronally on a Signa Creator "E", GE Healthcare, 1.5 Tesla, China. For MRI data processing we used Free Surfer program (USA) for analysis and visualization of structural and functional neuroimaging data from cross-sectional or longitudinal studies, and for segmentation we used Recon-all batch program directly. All statistical analyses and data processing were performed using Statistica Statsoft software (version 10) on Windows 7/XP Pro operating systems. The IBM WATSON cognitive system was used to build a neural network model.

Results. As a result of the study, cognitive impairment in DM type 1 was predominantly of mild degree 36.9% ($n=24$) and moderate degree 30.76% ($n=20$), and in DM type 2 – mild degree 37% ($n=30$), moderate degree 49.4% ($n=40$) and severe degree 13.6% ($n=11$). Cognitive functions in DM type 1 were impaired in memory and attention, whereas in DM type 2 they were also impaired in tasks of visual-constructive skills, fluency, and abstraction ($p<0.001$). The analysis revealed differences in glycemic variability indices in patients with type 1 and type 2 DM and cognitive impairment. Standard MRI of the brain recorded the presence of white and gray matter changes (gliosis and leukoencephalopathy). General and regional cerebral atrophy is characteristic of type 1 and type 2 DM, which is associated with dysglycemia. When building neural network models for type 1 diabetes, the parameters of decreased volumes of the brain regions determine the development of cognitive impairment by 93.5%, whereas additionally, the coefficients of glycemic variability by 98.5%. The same peculiarity was revealed in type 2 DM – 95.3% and 97.9%, respectively.

Conclusion. In DM type 1 and type 2 with cognitive impairment, elevated coefficients of glycemic variability are more frequently recorded. This publication describes laboratory and instrumental parameters as potential diagnostic options for effective management of DM and prevention of cognitive impairment. Neural network models using glycemic variability coefficients and MR morphometry allow for predictive diagnosis of cognitive disorders in both types of diabetes.

Keywords: neural networks, type 1 and type 2 diabetes, cognitive impairment

For citation: Samoilo¹ IuG, Matveeva MV, Kudlay DA, Tonkikh OS, Tolmachev IV. Neural networks in the predictive diagnosis of cognitive impairment in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Terapevticheskiy Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2021;93(11):1349–1358. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201253

Введение

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа заболеваний. СД 1-го типа (СД 1), ранее известный как инсулин-зависимый, иммуноопосредованный, идиопатический, для которого характерно отсутствие выработки инсулина в связи с деструкцией β -клеток поджелудочной железы. СД 2-го типа – СД 2 (ранее именуемый инсулиннезависимым) развивается в результате относительной недостаточности и неэффективного использования инсулина организмом с инсулинорезистентностью или без нее [1]. СД – это метаболическое заболевание, которое ассоциировано с развитием острых и хронических осложнений [2]. Среди осложнений СД относительно меньше внимания уделяется когнитивным нарушениям, которые верифицируются у некоторых пациентов с СД 1 и 2 [3].

Не останавливаясь на отдельных продольных и поперечных исследованиях, а выбрав лишь основные мета-данные, обращаем внимание на метаанализ A. Brands и соавт. (33 исследования), в котором у пациентов с СД 1 отмечается снижение когнитивных функций в среднем, включая память, скорость обработки информации, психомоторную эффективность, внимание, когнитивную гибкость и зрительное восприятие, которое было связано с наличием микрососудистых осложнений, но не с возникновением тяжелых гипогликемических эпизодов или плохим метаболическим контролем [4]. В другом метаанализе (19 ис-

следований) P. Gaudieri обнаружил, что у детей с СД 1 наблюдались когнитивные расстройства при манифестации заболевания до 7 лет, что указывает на важность времени начала СД [5].

В одном из систематических анализов G. Biessels сообщил, что риск деменции у больных СД 2 увеличился на 50–100% по сравнению с людьми без СД [6]. В другом обзоре (27 исследований) показано, что скорость обработки, внимание, память и когнитивная гибкость были наиболее часто затронутыми доменами у испытуемых с СД 2 [7]. P. Palta и соавт. провели метаанализ (24 исследования), в котором отметили снижение моторной и исполнительной функций, скорости обработки, вербальной и зрительной памяти [8]. В целом можно представить нарушенные области когнитивных функций следующим образом: для СД 1 характерно снижение скорости обработки информации, психомоторной эффективности, внимания, зрительного восприятия и психической гибкости, тогда как для СД 2 – памяти, психомоторной скорости и исполнительных функций.

Анализируя данные литературы, включающие этиологические факторы, можно представить себе, что для каждого из типов они будут различны, однако до сих пор не все являются окончательно доказанными и дискуссионными по сей день. Так, для СД 1 основными выделяют частые эпизоды тяжелой гипогликемии, хроническую гипергликемию, возраст манифестации, тогда как при СД 2 помимо дисгли-

кемии также отмечают сосудистые факторы, длительность заболевания, центральную инсулинорезистентность и полиморфизм гена *APOE4* [9, 10]. Несомненно, что влияние вариабельности гликемии и другие факторы – воспаление, повреждение гематоэнцефалического барьера, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция – будут играть роль для обоих типов СД [11].

Объем мозга можно оценить с помощью различных методов, начиная от визуальных рейтинговых шкал и заканчивая автоматизированными методами сегментации. Визуальные рейтинговые шкалы устойчивы к различиям в качестве изображения и протоколе сканирования, но их недостатком является то, что они зависят от оператора и дают только качественную и довольно нечувствительную меру атрофии [12]. По данным нейровизуализационных исследований показано, что СД 1 и 2 связаны с изменением объема головного мозга (ГМ) вследствие потери глиальных клеток и аксонов, разрежения и усыхания белого вещества, артериосклероза и венозного коллагеноза в региональных областях и в целом области серого и белого вещества [13]. Нарушение параметров углеводного обмена приводило к уменьшению объема ГМ при СД 2 [14]. Кроме того, показатели гипергликемии и вариабельности гликемии значимо отрицательно коррелировали с объемом белого и серого вещества у больных СД 1 [15].

Методы искусственного интеллекта (в частности, машинного обучения) используются в медицине для создания моделей, позволяющих классифицировать обследуемых по состоянию здоровья, выявить факторы риска и вероятность развития заболеваний в диабетологии, успешно показали себя в предикции различных осложнений [16]. Принципы машинного обучения используются для создания алгоритмов, поддерживающих прогностические модели риска развития СД или его последующих осложнений, что приводит к смене парадигмы в диагностике СД от традиционных стратегий управления к построению целенаправленного прецизионного подхода на основе полученных данных [17].

В связи с актуальностью внедрения современных технологий здоровьесбережения для профилактики инвалидирующих осложнений СД и уменьшения в последующем затрат государства **цель исследования** – создание компьютерной нейросетевой модели прогнозирования развития когнитивных нарушений при СД на основе нейровизуализации ГМ.

Материалы и методы

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (заключение №5265 от 02.05.2017). До включения в исследование все участники подписали письменное информированное согласие. В исследование включены 85 пациентов с СД 1 и 135 пациентов с СД 2, которых разделили на группу пациентов, имеющих нормальные когнитивные функции, и группу с когнитивными нарушениями. Группы пациентов сопоставимы по возрасту и длительности заболевания.

Скрининг когнитивных расстройств проводили с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. Степень когнитивных нарушений устанавливалась в строгом соответствии с общепринятыми критериями; согласно классификации академика РАМН Н.Н. Яхно (2005 г.) выделяют тяжелые, умеренные и легкие когнитивные нарушения.

Данные для оценки вариабельности гликемии получали с помощью непрерывного мониторинга уровня глюкозы с помощью приборов iPro2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, США, 2018), CGMS (continuous

glucose monitoring system) Guardian REAL-Time (Medtronic, США, 2018), FreeStyle Libre (Abbott, США, 2018) в течение 14 сут, замена сенсора производилась с учетом инструкции к приборам, для расчета использовали сырые данные. Полученные показатели вносили в калькулятор EasyGV (version 9.0). Основные рассчитанные коэффициенты: стандартное отклонение (standart deviation – SD) гликемии, индекс длительного повышения гликемии (continuous overlapping net glycemic action – CONGA), индекс лабильности гликемии (lability index – LI), индикатор качества контроля гликемии (индекс J), индекс риска гипогликемии (low blood glucose index – LBGi), индекс риска гипергликемии (high blood glucose index – HBGi), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions – MAGE), продолжительность нахождения гликемии в целевом диапазоне (time in range – TIR).

Стандартное исследование методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) ГМ проводили в аксиальной, сагиттальной и корональной проекциях с использованием режимов T2 (TR – time of repetition) 4932 ms, TE (Echotime) 90 ms, T1 (TR 280 ms, TE 6,1 ms), с применением программ с подавлением сигнала свободной воды Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR, TR 8000 ms, TE 105 ms, TI – time in version 2200 ms) на магнитно-резонансном томографе Signa Creator “E” фирмы GE Healthcare, 1,5 Тл, Китай. Для обработки данных МРТ использовали программу Free Surfer (США) для анализа и визуализации структурных и функциональных данных нейровизуализации от поперечного сечения или продольных исследований, а для сегментации – непосредственно пакетную программу Recon-all.

Все статистические анализы и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения Statistica Statsoft (версия 10) на операционных системах Windows 7/XP Pro. Описательная статистика: для представления нормально распределенных данных применяли среднее значение и среднеквадратичное отклонение. Ненормально распределенные параметры представлены в квартилях, качественные бинарные признаки – в виде относительной частоты (%) и ее 95% доверительного интервала. Для нормально распределенных количественных параметров проверку статистических гипотез проводили с помощью параметрических критериев: для парного сравнения – критерий Стьюдента (независимые выборки) и он же – для зависимых данных (зависимые), дисперсионный анализ – для множественных сравнений, корреляционный анализ – критерий Пирсона. Для ненормально распределенных количественных параметров проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрических критериев: для парного сравнения – Манна–Уитни (независимые выборки) и Вилкоксона (зависимые), Краскела–Уоллиса и Фридмана, корреляционный анализ – непараметрический критерий Спирмена, для достоверности отличий качественных признаков – таблицы сопряженности с расчетом χ^2 (хи-квадрата). Для определения чувствительности и специфичности предикторов, порогов отсекающих непрерывных количественных признаков использовали построение ROC и расчет AUC (площадь под кривой). Нулевая гипотеза будет отвергаться при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для проведения регрессионного анализа выбрали многомерную статистику. Нейросетевую модель построили в среде статистических вычислений типа R с помощью онлайн-платформы IBM WATSON studio (США, 2018). Структуру модели выбрали путем сравнения более чем 20 тыс. тестовых вариантов. Для построения данной системы поддержки принятия решений в качестве осно-

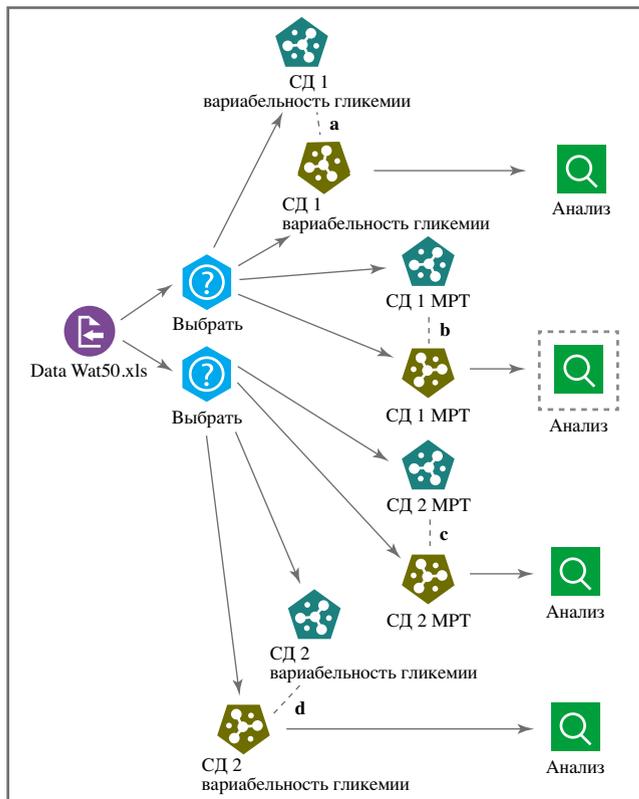


Рис. 1. Общая диаграмма построения нейронных сетей на основе данных МРТ и варибельности гликемии: а – СД 1, варибельность гликемии vs МРТ; б – СД 1, МРТ; в – СД 2, МРТ; г – СД 2, варибельность гликемии vs МРТ.

Fig. 1. General diagram of neural network construction based on magnetic resonance imaging (MRI) data and glycemic variability: a – diabetes mellitus (DM) 1, glycemic variability vs MRI; b – DM 1, MRI; c – DM 2, MRI; d – DM 2, glycemic variability vs MRI.

ритма распознавания состояний взяли многослойный перцептрон (вид нейронной сети, являющийся математической моделью) с количеством входных нейронов, равным 256. В качестве функции активации скрытых слоев использовали гиперболический тангенс. Критерием остановки обучения являлось достижение максимальной точности распознавания обучающей выборки. При построении нейросетевого классификатора степени когнитивных нарушений при СД на основании данных морфометрии провели численные исследования на моделях без внутреннего слоя (линейный классификатор). При этом выполнили анализ вклада в прогнозирование когнитивных нарушений при СД обоих типов только морфометрических изменений ГМ (МРТ-данные), а также в совокупности с параметрами варибельности гликемии для уточнения необходимости включения в алгоритм предиктивной диагностики параметров углеводного обмена (рис. 1).

Результаты

В результате исследования при СД 1 когнитивные нарушения верифицированы в виде легкой – 36,9% ($n=24$), умеренной – 30,76 ($n=20$) и тяжелой – 1,53% ($n=1$) степени. При СД 2 представлена когнитивная дисфункция легкой – 37% ($n=30$), умеренной – 49,4% ($n=40$) и тяжелой – 13,6% ($n=11$) степени. При анализе когнитивных функций при

Таблица 1. Характеристика магнитно-резонансной картины ГМ пациентов с СД 1 и 2

Table 1. Characteristics of the magnetic resonance imaging of the brain of patients with diabetes mellitus (DM) 1 and DM 2

Показатели	СД 1, n/% (n=45)	СД 2, n/% (n=75)	<i>p</i>
Расширение конвекситальных ликворных пространств	24/50*	48/100*	0,001
Расширение пространств Вирхова–Робина	48/100*	40/83,3*	0,05
Глиоз	20/41,6*	36/75*	0,03
Лейкоареоз	12/25*	32/66,7*	0,001

* $p<0,05$ (сравнивалась стандартная МРТ у пациентов с СД 1 и 2).

СД 1 отмечались снижение общего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций и более низкие баллы в заданиях на внимание (серийное вычитание) и память ($p<0,001$), тогда как при СД 2 помимо общего балла сниженные регистрировали в заданиях на зрительно-конструктивные навыки (рисование часов), внимание, беглость речи, абстракцию и память ($p<0,001$).

При проведении стандартной МРТ ГМ зарегистрированы наличие изменения белого и серого вещества (табл. 1). Градацию очагов глиоза осуществляли соответственно с классификацией F. Fazekas в модификации Н.Н. Яхно (2001 г.). Так, при оценке очагов при СД 1 у 80% (16) пациентов регистрировали 1 балл (менее чем 5 мелких), и у 20% (4) – 2 балла (5–10 мелких), тогда как при СД 2 чаще диагностировали 2 балла по степени распространенности глиоза – у 84% (30) и 1 балл – у 16% (6) больных.

Степень лейкоареоза оценивали в баллах, предложенных С. Liu и соавт. (1992 г.). При СД 1 в 83% (10) случаев диагностировали 1 балл («шапочки» около рогов боковых желудочков), в остальных случаях – 2 балла, что соответствует тонким линиям вдоль желудочков. У пациентов с СД 2 в 32% (10) случаев выраженность лейкоареоза проявлялась в виде «шапочек» (1 балл), у 50% (18) – в виде линий, и у 18% (8) больных выявляли ровное «гало» около желудочков (3 балла).

При оценке результатов стандартной МРТ ГМ выявили косвенные признаки атрофии серого вещества лобных, частично теменных и затылочных долей, что сопоставимо с полученными в ходе нейропсихологического тестирования данными – нарушением памяти, внимания – рисованием альтернирующего пути (следование по маршруту), восприятия – часов и абстракцией. Так, у пациентов с СД 1 достоверно чаще встречались расширения конвекситальных ликворных пространств и пространств Вирхова–Робина. МРТ ГМ показала наличие участков глиоза чаще у пациентов с СД 2.

В ходе анализа у пациентов с СД 1 и когнитивными нарушениями выявлены различия в уровне глюкозы, индексов длительности повышения гликемии (CONGA), ее лабильности (LI) и индикатор качества контроля гликемии (индекс J); табл. 2.

У пациентов с СД 2 и когнитивными нарушениями значимо выше уровень гликемии, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), среднее значение гликемии (MEAN) и качество

Таблица 2. Характеристика пациентов с СД 1
Table 2. Characteristics of patients with DM 1

Параметры	Пациенты с когнитивными нарушениями (n=45)	Пациенты с нормальными когнитивными функциями (n=20)	p
Возраст, лет	27 [18:45]	26 [23:39]	0,2
Длительность заболевания, годы	11 [1:32]	13 [2:24]	0,2
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [6,4:16,4]*	7,9 [5,5:18,3]*	0,05
HbA _{1c} , %	7,6 [6:12,4]	6,9 [4,5:10,3]	0,2
ИМТ	22,6 [17,4:30,6]	21,8 [16:30,4]	0,2
Средний уровень гликемии MEAN, ммоль/л	8,06 [5,3:11,3]	7,1 [5,7:10,56]	0,2
SD, ммоль/л (норма 0–3,0)	3,17 [0,68:6,3]	2,85 [1,7:4,6]	0,2
CONGA, ммоль/л (норма 3,6–5,5)	8,8 [1,8:16,7]*	4,49 [3:10,08]*	0,01
LI (ммоль/л)×2/ч (норма 0,0–4,7)	10,7 [3:102]*	21,2 [5,04:68]*	0,01
J (ммоль/л)×2 (норма 4,7–23,6)	45 [16,4:89,9]*	41,5 [19,96:68,07]*	0,01
LBG1 (норма 0,0–6,9)	6,4 [0,2:18,3]	7 [3:17]	0,2
HBGI (норма 0,0–7,7)	12,1 [2,08:25,4]	9,4 [2,08:14,02]	0,2
MAG, ммоль/л/ч (норма 0,5–2,2)	3,02 [0,78:52,7]	13,2 [5,8:29,84]	0,2
MAGE, ммоль/л (норма 0,0–2,8)	3,5 [2,25:5,53]	3,37 [2,6:8,4]	0,497
M-value, ммоль/л (норма 4,4–5,6)	6,6[2:25,4]*	2,6 [1,8:9,7]*	0,005
TIR, % (норма более 70)	25 [21:28]	28,5 [21:34]	0,000

*p<0,05 (сравнивались пациенты с СД 1 с и без когнитивных нарушений).

Таблица 3. Характеристика пациентов с СД 2
Table 3. Characteristics of patients with DM 2

Параметры	Пациенты с когнитивными нарушениями (n=75)	Пациенты с нормальными когнитивными функциями (n=60)	p
Возраст, лет	60 [55:63]	59 [50:61]	0,169
Длительность заболевания, годы	8 [4:12]	9,5 [5:11,5]	0,533
Глюкоза, ммоль/л	8 [6,9:11,4]*	5,75 [5,5:6]*	0,000
Холестерин общий, ммоль/л	6,2 [5,4:7,2]*	5,75 [4,5:6,2]*	0,050
HbA _{1c} , %	7,7 [6,8:9,3]*	5,75 [4,45:6,4]*	0,000
ИМТ	33 [30:37]	31,5 [27,63:36,91]	0,188
MEAN, ммоль/л	7,34 [6,81:8,36]*	6,96 [5,12:7,4]*	0,016
SD, ммоль/л (норма 0–3,0)	2,59 [1,86:3,63]	2,37 [1,5:3,58]	0,587
CONGA, ммоль/л (норма 3,6–5,5)	6,04 [5,17:8,36]	6 [5,32:7,28]	0,915
LI (ммоль/л)×2/ч (норма 0,0–4,7)	8,82 [5,66:16,27]	7,22 [3,52:15,07]	0,167
J (ммоль/л)×2 (норма 4,7–23,6)	24,59 [9,34:41,64]*	33,99 [27,48:43,73]*	0,010
LBG1 (норма 0,0–6,9)	4,37 [1,57:6,53]	2,05 [1,02:5,95]	0,240
HBGI (норма 0,0–7,7)	8,27 [3,61:13,34]	5,35 [2,37:9,43]	0,143
MAG, ммоль/л/ч (норма 0,5–2,2)	5,08 [2,05:10,43]	3,21 [1,1:13,28]	0,393
MAGE, ммоль/л (норма 0,0–2,8)	4,02 [1,53:3,85]	3,5 [2,25:5,53]	0,497
M-value, ммоль/л (норма 4,4–5,6)	4,45 [2,5:5,65]*	5,6 [4,1:7,43]*	0,024
TIR, % (норма более 70)	39 [38:40]*	41,5 [39:44,5]*	0,000

*p<0,05 (сравнивались пациенты с СД 2 с и без когнитивных нарушений).

Таблица 4. Морфометрия ГМ у пациентов с СА 1 (n=65)

Table 4. Brain morphometry in patients with DM 1 (n=65)

Анатомическая область	Площадь поверхности, мм ³		P
	с когнитивными нарушениями (n=45)	без когнитивных нарушений (n=20)	
Серое вещество ГМ	477 933,45 (412 144–586 548)	494 427,05 (457 669–519 187)	0,472
Серое вещество ГМ, левая гемисфера	239 639,62 (204 262–292 851)	244 241,28 (228 198–258 402)	0,682
Серое вещество ГМ, правая гемисфера	238 293,83 (207 882–293 696)	250 185,77 (229 471–261 277)	0,193
Белое вещество ГМ	453 316,58 (432 637–658 709)	476 286,29 (468 997–528 836)	0,392
Белое вещество ГМ, левая гемисфера	226 867,87 (217 149–333 169)	239 950,17 (235 975–266 039)	0,672
Белое вещество ГМ, правая гемисфера	226 448,72 (215 488–325 540)*	237 965,46 (232 778–263 142)*	0,003
Супратенториальное пространство слева	1 002 422,45 (920 900–1 342 271)	1 071 280,27 (996 257–1 125 036)	0,274
Супратенториальное пространство справа	992 134,95 (899 194–1 319 899)	1 061 343,27 (990 025–1 115 308)	0,294
Гиппокамп слева	72,51 (71–75)	73,13 (71–75)	0,783
Гиппокамп справа	72,36 (72–75)*	73,20 (72–74)*	0,048

* $p < 0,05$ (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ, у пациентов с когнитивными нарушениями и без них).

Таблица 5. Морфометрия ГМ у пациентов с СА 2 (n=135)

Table 5. Brain morphometry in patients with DM 2 (n=135)

Анатомическая область,	Площадь поверхности, мм ³		P
	без когнитивных нарушений (n=75)	с когнитивными нарушениями (n=60)	
Серое вещество общее	433 702,4 (416 100,4–463 138,9)*	562 592,6 [536 993,1–616 063,6]*	0,002
Серое вещество слева	215 753,1 [208 121,4–229 754,2]*	269 562,2±7208,1*	0,038
Серое вещество справа	217 949,3 [207 979,0–233 384,7]*	273 875,5 [241 200,2–308 746,1]*	0,019
Белое вещество общее	458 552,7 [418 557,7–475 374,6]	573 853,9 [482 636,6–648 708,7]	0,002
Белое вещество, правая гемисфера	227 122,6 [208 048,0–234 083,3]	290 270,3 [295 487,9–325 539,7]	0,722
Белое вещество, левая гемисфера	231 430,1 [210 509,7–241 837,0]	299 259,2 [262 148,7–333 169,0]	0,023
Гиппокамп слева	73,3 [73,0–74,7]*	74,3±0,24*	0,001
Гиппокамп справа	73,4 [71,7–74,5]*	75,4 [72,1–78,3]*	0,002
Таламус слева	84,4 [85,4–87,1]	79,9 [68,2–88,6]	0,03
Хвостатое ядро слева	79,5 [81,8–84,2]	75,7 [69,5–82,4]	0,432
Бледный шар слева	84,2 [86,0–89,1]	76,1 [65,0–87,6]	0,352
Скорлупа слева	90,0 [94,8–96,8]*	84,2 [73,3–96,5]*	0,003
Амигдала слева	71,2 [72,1–74,2]	70,9 [72,1–74,3]	0,002
Прилежащее ядро слева	73,0 [73,9–78,9]*	70,8 [66,3–76,0]*	0,025
Таламус справа	83,3 [83,6–85,1]	82,8 [77,7–88,2]	0,463
Хвостатое ядро справа	80,8 [82,4–85,0]	79,7 [66,2–88,4]	0,362
Бледный шар справа	82,5 [85,9–88,1]*	76,2 [68,3–86,8]*	0,025
Скорлупа справа	90,0 [94,8–97,0]*	77,2 [61,4–95,7]*	0,02
Амигдала справа	70,9 [72,3–73,7]*	69,9 [69,3–72,3]*	0,05
Прилежащее ядро справа	75,8 [79,3–81,3]*	64,2 [53,4–78,5]*	0,004
Серое вещество общее	433 702,4 [416 100,4–463 138,9]*	562 592,6 [536 993,1–616 063,6]*	0,0045

* $p < 0,05$ (сравнивалась площадь поверхности указанных анатомических структур, полученная с помощью МРТ, у пациентов с когнитивными нарушениями и без них).

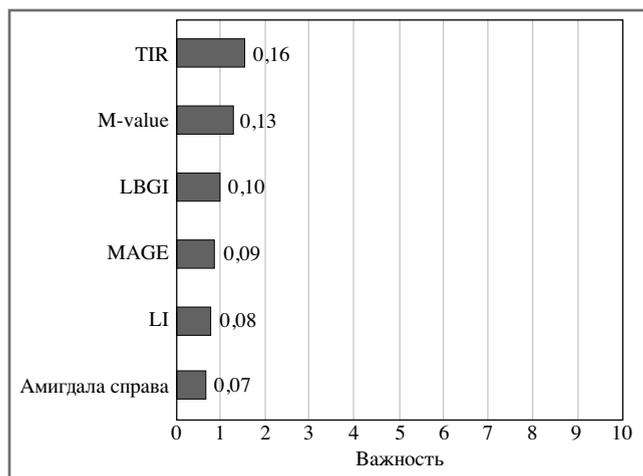


Рис. 2. Важность признаков для модели А СД 1, вариабельность гликемии vs МРТ.

Fig. 2. Importance of signs for model A of DM 1, glycemic variability vs MRI.

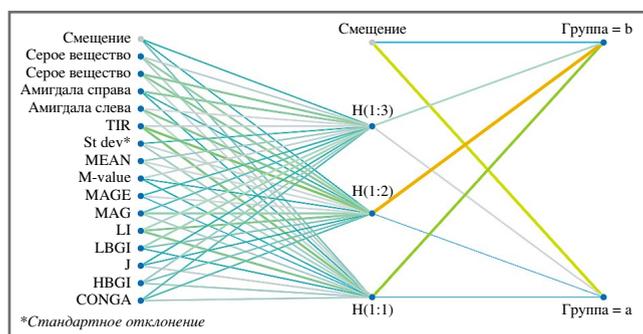


Рис. 3. Нейросетевая модель А СД 1, вариабельность гликемии vs МРТ.

Fig. 3. Neural network model A of DM 1, glycemic variability vs MRI.

контроля гликемии (индекс J), наблюдается снижение индекса среднего времени пребывания в целевых значениях (TIR); табл. 3.

Всем пациентам с СД 1 проведена оценка объема различных структур, для этого использовали метод сегментации (табл. 4).

При СД 1 и верификации когнитивных нарушений отмечается уменьшение белого вещества обоих полушарий и гиппокампа справа.

Пациентам с СД 2 также проводили сегментацию ГМ совместно с подкорковыми структурами (табл. 5). В результате проведения мофометрии при СД 2 отмечено снижение площади поверхности серого и белого вещества, бледного шара слева и скорлупы слева и справа; прилежащего ядра слева и справа, миндалевидного тела (амигдалы) справа при наличии когнитивных нарушений.

Таким образом, для СД 1 и 2 характерна общая и региональная атрофия ГМ, которая ассоциирована с дисгликемией.

При построении модели А для СД 1 (СД 1, вариабельность гликемии vs МРТ) ее точность определялась как 98,5%: число предикторов – 15, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Наиболее значимыми параметрами, определяющими когнитивные нарушения, являются: TIR, качество контроля M-value, LBGI, MAGE, LI, а также объем амигдалы справа (рис. 2).

Модель А представлена на рис. 3.

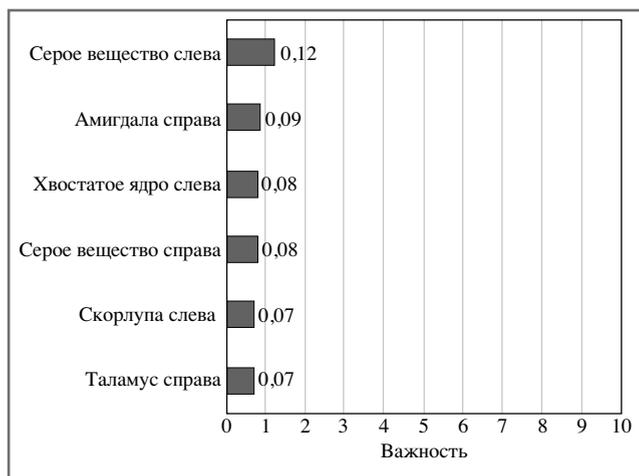


Рис. 4. Важность признаков для модели Б СД 1, МРТ.

Fig. 4. Importance of signs for model B DM 1, MRI.

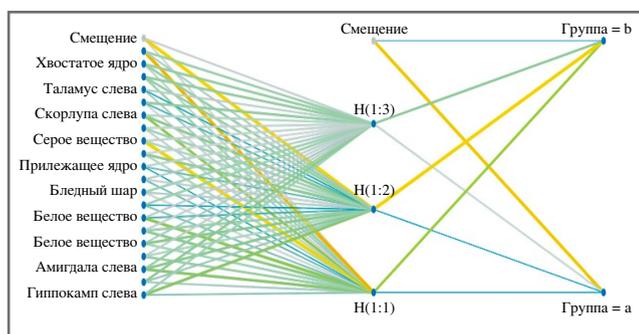


Рис. 5. Нейросетевая модель Б СД 1, МРТ.

Fig. 5. Neural network model B DM 1, MRI.

В результате построения модели Б СД 1, МРТ, ее точность определялась как 93,5%, что ниже, чем при использовании комбинации с параметрами вариабельности гликемии. Характеристика сети: число предикторов – 20, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Основными областями, важными в прогнозировании когнитивных нарушений при СД 1, зарегистрированы: серое вещество слева и справа, хвостатое ядро и скорлупа слева, амидала и таламус справа (рис. 4).

Модель Б представлена на рис. 5.

При построении модели В для СД 2 (СД 2, МРТ) значимость – 97,9%: число предикторов – 20, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 3, в слое вывода – 2. Регионы, связанные с когнитивными нарушениями при СД 2: белое вещество в целом, скорлупа справа, серое вещество и прилежащее ядро слева (рис. 6).

Модель В представлена на рис. 7.

В результате построения модели Г (СД 2, вариабельность гликемии vs МРТ) ее точность определялась как 95,3%, что выше, чем при использовании только данных МРТ ГМ. Характеристика сети: число предикторов – 13, количество скрытых слоев – 1, количество нейронов в слое – 2, в слое вывода – 2. Основными областями, важными в предикции нарушения когнитивных функций при СД 2, представлены: объем серого и белого вещества, показатели вариабельности гликемии CONGA, MEAN, TIR, а

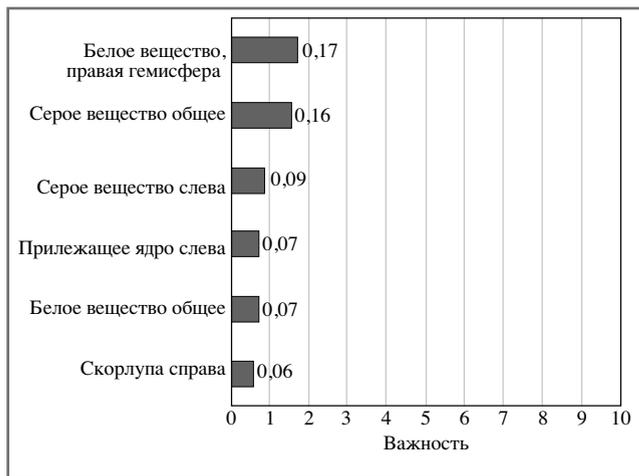


Рис. 6. Важность признаков для модели В СД 2, МРТ.
Fig. 6. The importance of signs for model B of DM 2, MRI.

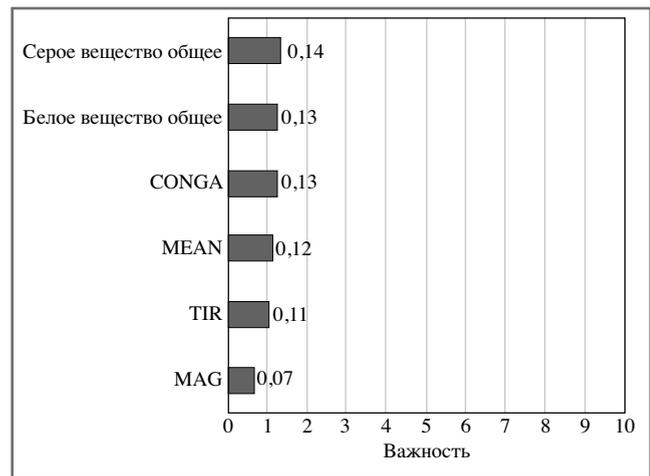


Рис. 8. Важность признаков для модели Г СД 2, вариабельность гликемии vs МРТ.
Fig. 8. Importance of signs for the G model DM 2, glycemic variability vs MRI.

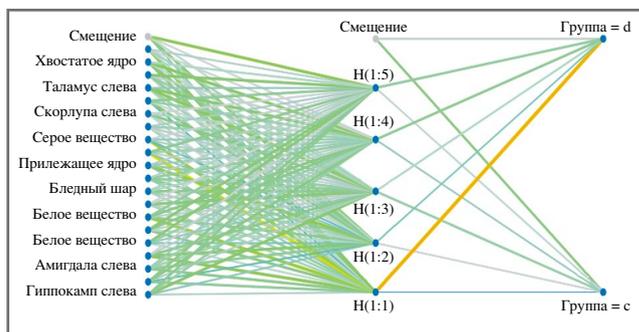


Рис. 7. Нейросетевая модель В СД 2, МРТ.
Fig. 7. Neural network model B of DM 2, MRI.

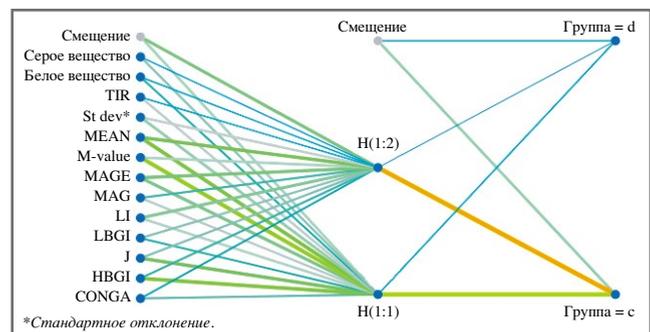


Рис. 9. Нейросетевая модель Г СД 2, вариабельность гликемии vs МРТ.
Fig. 9. Neural network G model of DM 2, glycemic variability vs MRI.

также скорость изменения гликемии (mean absolute glucose change – MAG); рис. 8.

Модель Г представлена на рис. 9.

Обсуждение

В результате исследования выявлено, что для СД 1 характерна легкая и умеренная степень когнитивных нарушений, тогда как при СД 2 преобладает умеренная и в небольшом проценте случаев встречается тяжелая. При СД 1 преобладают нарушения внимания, при этом нарушения памяти ранее не регистрировались при данном типе, что, возможно, требует использования специфических тестов для понимания феноменологии данного результата. Эти данные противоречат результатам многих авторов, которые полагают, что при СД 1 в основном страдает нейродинамический компонент когнитивных функций, а именно темп, способность к концентрации [18], хотя существуют исследования, в которых акцентируется внимание на первично связанном с СД нарушении памяти [19, 20]. При СД 2 кроме нарушения памяти и внимания присутствует нарушение исполнительных функций.

Действительно, наибольшее количество авторов выделяют гипергликемию, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, индекс массы тела (ИМТ), но не ожирение в качестве основных патогенетических механизмов развития когнитивных наруше-

ний при СД [21]. Кроме того, стоит отметить, что у пациентов с когнитивными нарушениями наблюдается худшее управление заболеванием, а именно более высокие индексы CONGA, LI и качество контроля, а при СД 2 – индикатор качества (индекс J) и качество контроля гликемии (M-value), снижение индекса среднего времени пребывания в целевых значениях. Эти данные указывают на важность контроля вариабельности гликемии и ее вклада в прогнозирование осложнений, в том числе и когнитивных нарушений [22–24]. За последнее десятилетие управление СД преобразилось благодаря добавлению данных непрерывного мониторинга глюкозы. Все эти параметры, если их проанализировать, могут быть полезны для пациентов и поддержки принятия решений врачами [25].

СД независимо от типа способствует ускоренной церебральной атрофии и наличию повышенных аномалий белого вещества [26]. Нейровизуализационные исследования дают возможность изучить патологию мозга в естественных условиях, часто на больших выборках, которые менее подвержены предвзятости отбора, чем аутопсия. Исследования структурной МРТ постоянно сообщают о связи СД 2 с атрофией корковых и подкорковых регионов ГМ [27]. У пациентов с СД 1 также отмечалось уменьшение объема ГМ в области таламусов и скорлупы, однако эти изменения не были связаны с нейроваскуляризацией и не имели сосудистую природу [28].

В целом современные данные невропатологических и нейровизуализационных исследований свидетельствуют о том, что СД 2 может привести к цереброваскулярному повреждению и атрофии мозга, однако доказательств того, что СД 2 приводит к болезни Альцгеймера, меньше. Для лучшего понимания патологических эффектов и влияния гипергликемии на мозг необходимы дополнительные исследования.

Заключение

В данной публикации описываются лабораторные и инструментальные параметры как потенциальные диагностические возможности эффективного управления СД и профилактики когнитивных нарушений. С помощью возможностей искусственного интеллекта построены нейросетевые модели, доказавшие важность не

только тщательного контроля показателей углеводного обмена, но и использования методов нейровизуализации, усиливающей диагностические возможности в прецизионной диагностике когнитивных нарушений при обоих типах СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

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

Финансирование: при поддержке гранта Президента РФ, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

Supported by Presidential Grant, Agreement 075-15-2020-192 of 19.03.2020.

Список сокращений

ГМ – головной мозг
ИМТ – индекс массы тела
МРТ – магнитно-резонансная томография
СД – сахарный диабет
СД 1 – сахарный диабет 1-го типа
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
CONGA (continuous overlapping net glycemic action) – индекс длительного повышения гликемии
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
HBGI (high blood glucose index) – индекс риска гипергликемии

J – индикатор качества контроля гликемии
LBGI (low blood glucose index) – индекс риска гипогликемии
LI – индекс лабильности гликемии
MAG (mean absolute glucose change) – скорость изменения гликемии
MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) – средняя амплитуда колебаний гликемии
M-value – качество контроля
SD (standard deviation) – стандартное отклонение
TIR (time in range) – продолжительность нахождения гликемии в целевом диапазоне

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шарофова М.У., Сагдиева Ш.С., Юсуфи С.Д. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1). *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):502-12 [Sharofova MU, Sagdieva ShS, Jusufi SD. Diabetes mellitus: current status (part 1)]. *Avicenna Bulletin*. 2019;21(3):502-12 (in Russian)]. DOI:10.25005/2074-0581-2019-21-3-502-512
2. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. Diabetes and cognitive dysfunction. *Lancet*. 2012;379:2291-9. DOI:10.1016/S0140-6736(12)60360-2
3. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev*. 2008;29:494-511. DOI:10.1210/er.2007-0034
4. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diab Care*. 2005;28:726-35. DOI:10.2337/diacare.28.3.726
5. Gaudieri PA. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diab Care*. 2008;31:1892-7. DOI:10.2337/dc07-2132
6. Biessels GJ. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):64-74. DOI:10.1016/S1474-4422(05)70284-2
7. Van den Berg E, Kloppenborg RP, Kessels RPC, et al. Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: a systematic comparison of their impact on cognition. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1792(5):470-81. DOI:10.1016/j.bbadis.2008.09.004
8. Palta P, Schneider ALC, Biessels GJ, et al. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains. *J Intl Neuropsychol Soc*. 2014;20:278-91. DOI:10.14412/2074-2711-2017-1-90-95
9. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2017;12(4):593-601. DOI:10.1007/s11481-017-9752-7
10. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., и др. Структурные и функциональные изменения головного мозга при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(3):42-6 [Matveeva MV, Samoilova YuG, Zhukova NG. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(3):42-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2020-3-42-46
11. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1353:60-71. DOI:10.1111/nyas.12807
12. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al; STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70124-8
13. Biessels GJ, Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes: what can we learn from MRI? *Diabetes*. 2014;63(7):2244-52. DOI:10.2337/db14-0348
14. Wang W, Wong L, Shi L, et al. Association of impaired fasting glucose and Type 2 Diabetes Mellitus with brain volume changes in Alzheimer's Disease patients analyzed by MRI: a retrospective study. *Peer J*. 2020;8:e9801. DOI:10.7717/peerj.9801
15. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Variations in Brain Volume and Growth in Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(2):476-85. DOI:10.2337/db15-1242
16. Климонтов В.В., Бериков В.Б., Сайк О.В. Искусственный интеллект в диабетологии. *Сахарный диабет*. 2021;24(2):156-66 [Klimontov VV, Berikov VB, Saik OV. Artificial intelligence in diabetology. *Diabetes mellitus*. 2021;24(2):156-66 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM12665
17. Ellahham S. Artificial Intelligence: The Future for Diabetes Care. *Am J Med*. 2020;133(8):895-900. DOI:10.1016/j.amjmed.2020.03.033
18. Сосина В.Б., Захаров В.В., Строков И.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения при сахарном диабете. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(1):90-5 [Sosina VB, Zakharov VV, Strokov IA, Vakhnina NV. Cognitive impairment in diabetes mellitus. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1):90-5 (in Russian)]. DOI:10.14412/2074-2711-2017-1-90-95
19. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol*. 2004;61(5):661-6. DOI:10.1001/archneur.61.5.661
20. Okereke O, Kang JH, Cook NR, et al. Cognitive decline in two large cohorts of communitydwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(6):1028-36. DOI:10.1111/j.1532-5415.2008.01686.x
21. Zhen J, Lin T, Huang X, et al. Association of ApoE Genetic Polymorphism and Type 2 Diabetes with Cognition in Non-Demented

- Aging Chinese Adults: A Community Based Cross-Sectional Study. *Aging Dis.* 2018;9(3):346-57. DOI:10.14336/AD.2017.0715
22. Jacobson AM, Paterson AD, Ryan CM, et al.; DCCT/EDIC Research Group. The associations of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme polymorphisms and cognitive function in Type 1 diabetes based on an 18-year follow-up of the DCCT cohort. *Diabet Med.* 2010;27(1):15-22. DOI:10.1111/j.1464-5491.2009.02885.x
23. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., и др. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа: связь с когнитивной дисфункцией и данными магнитно-резонансных методов исследования. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(5):286-91 [Samoilova YuG, Rotkank MA, Zhukova NG. Variability of glycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: the relationship with cognitive dysfunction and the results of magnetic resonance imaging. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(5):286-91 (in Russian)].
24. Самойлова Ю.Г., Ротканк М.А., Жукова Н.Г., и др. Маркеры когнитивных нарушений и вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Журнал неврологии и психиатрии* им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):48-51 [Samoilova Y.G., Rotkank M.A., Zhukova N.G., et al. Markers of cognitive impairment and glycemic variability in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2018;118(4):48-51 (in Russian)].
25. Rigla M, García-Sáez G, Pons B, Hernando ME. Artificial Intelligence Methodologies and Their Application to Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(2):303-10. DOI:10.1177/1932296817710475
26. Toth C. Diabetes and neurodegeneration in the brain. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:489-511. DOI:10.1016/B978-0-444-53480-4.00035-7
27. Mayeda ER, Whitmer RA, Yaffe K. Diabetes and cognition. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(1):101-ix. DOI:10.1016/j.cger.2014.08.021
28. Filip P, Canna A, Moheet A, et al. Structural Alterations in Deep Brain Structures in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(11):2458-66. DOI:10.2337/db19-1100
- Статья поступила в редакцию / The article received: 22.10.2021



OMNIDOCTOR.RU