Самойлова Ю.Г.¹, Матвеева М.В.¹, Тонких О.С.¹, Лейман О.П.¹, Фимушкина Н.Ю.¹,
Кудлай Д.А.², Воржцова И.Н.¹, Харахулах М.И.³

КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА НА РАЗНЫХ РЕЖИМАХ БАЗИСНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, 634050, Томск, Россия

²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, 115522, Москва, Россия

³ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», 634063, Томск, Россия

Цель: изучить морфометрические характеристики головного мозга у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа, получающих инсулинотерапию в разных режимах, с учетом вариабельности гликемии. **Материал и методы.** Было обследовано 120 пациентов с СД 1-го типа, проживающих в г. Томске и Томской области. Все пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа — пациенты, получающие инсулин в базис-болюсном режиме многократных инъекций (МИИ), 2-я группа — использующие помповую инсулинотерапию путем постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) с помощью носимого дозатора. Данную терапию пациенты принимали не менее 6 месяцев до включения в исследование. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, тестирование когнитивных функций с помощью Монреальской шкалы (MoCA-тест), непрерывное мониторирование гликемии (НМГ) с помощью приборов iPro™2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, США), FreeStyle Libre (Abbot, США) в течение 14 сут, стандартная магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате 1,5 Тесла в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях с использованием T2, T1 и применением программ с подавлением сигнала свободной воды. Обработывали результаты МРТ с помощью Free Surfer (США) и алгоритма сегментации recon-all. Статистический анализ был проведен с использованием программного пакета R-system. **Результаты.** Было выявлено, что в обеих группах с СД 1-го типа отмечается снижение когнитивных функций. Показано, что ППИИ ассоциировано с лучшим выполнением заданий MoCA-теста. Кроме того, зарегистрировано, что более частые эпизоды диабетического кетоацидоза и повышенный гликированный гемоглобин (HbA1c) являются основными причинами когнитивных нарушений у пациентов с СД 1-го типа. Изменение морфометрических параметров головного мозга взаимосвязано с вариабельностью гликемии. **Заключение.** У пациентов с СД 1-го типа верифицированы когнитивные нарушения, ассоциированные с острой и хронической гипергликемией. Морфометрические особенности изменений головного мозга в большей степени зависят от вариабельности гликемии. ППИИ способствует улучшению когнитивных функций.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; многократные инъекции инсулина; постоянная подкожная инфузия инсулина; когнитивные нарушения; вариабельность гликемии; морфометрия.

Для цитирования: Самойлова Ю.Г., Матвеева М.В., Тонких О.С., Лейман О.П., Фимушкина Н.Ю., Кудлай Д.А., Воржцова И.Н., Харахулах М.И. Когнитивные функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на разных режимах базисной инсулинотерапии. *Клиническая медицина*. 2020;98(5):363–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-363-367>

Для корреспонденции: Матвеева Мария Владимировна — канд. мед. наук, ассистент кафедры детских болезней, кафедры эндокринологии и диабетологии; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru.

Samoilova Yu.G.¹, Matveeva M.V.¹, Tonkikh O.S.¹, Leiman O.P.¹, Fimushkina N.Yu.¹, Kudlai D.A.²,
Vorzhitsova I.N.¹, Kharakhulakh M.I.³

MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON DIFFERENT MODES OF BASIC BOLUS INSULIN THERAPY

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 634050, Tomsk, Russia

²SSC Institute of Immunology FMBA of Russia, 115522, Moscow, Russia

³Tomsk Regional Clinical Hospital, 634063, Tomsk, Russia

Objective — to study the morphometric characteristics of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus (DM) receiving insulin therapy in different modes, taking into account the variability of glycemia. **Material and methods.** 120 patients with type 1 diabetes, living in Tomsk and the Tomsk Region, were examined. All patients were divided into 2 groups: group 1 — patients receiving insulin in the base-bolus regimen of multiple insulin injections (MI), group 2 — using pump insulin therapy by continuous subcutaneous infusion of insulin using a wearable dispenser (CSII). Patients took this therapy for at least 6 months before inclusion in the study. All patients underwent a general clinical examination, testing of cognitive functions using the Montreal scale (MoCA test), continuous monitoring of blood glycemia (CMG) using iPro™ 2 Professional Continuous Glucose Monitoring (Medtronic, USA), FreeStyle Libre (Abbot, USA) in for 14 days, standard magnetic resonance imaging (MRI) on a 1.5 Tesla apparatus in axial, sagittal and coronal projections using T2, T1, and using programs that suppress the signal of free water. We processed the results of MRI using Free Surfer (USA) and recon-all segmentation algorithm. Statistical analysis was performed using the R-system software package. **Results.** It was found that in both groups with type 1 diabetes there was a decrease in cognitive functions. It has been shown that CSII is associated with the best completion of the MoCA test. In addition, it has been reported that more frequent episodes of diabetic ketoacidosis and increased glycated hemoglobin (HbA1c) are the main causes of cognitive impairment in this group of patients. Changes in the morphometric parameters of the brain are interconnected with glycemic variability. **Conclusion.** In patients with type 1 diabetes, cognitive impairment associated with acute and chronic hyperglycemia was verified. Morphometric features of brain changes are more dependent on glycemic variability. CSII helps improve cognitive function.

Key words: type 1 diabetes mellitus; multiple injections of insulin; continuous subcutaneous insulin infusion; cognitive impairment; glycemic variability; morphometry.

For citation: Samoilova Yu.G., Matveeva M.V., Tonkikh O. S., Leiman O.P., Fimushkina N.Yu., Kudlai D.A., Vorzhtsova I.N., Khara-khulakh M.I. Morphometric characteristics of the brain in patients with type 1 diabetes mellitus on different modes of basic bolus insulin therapy. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(5):363–367. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-5-363-367>

For correspondence: Mariia V. Matveeva — MD, PhD, assistant Lecturer of the Department of Propedeutics of Children's Diseases, Department of Endocrinologists and Diabetology; e-mail: matveeva.mariia@yandex.ru

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

Acknowledgments. The study was supported by a grant of the President, agreement 075-15-2020-192 of 03/19/2020.

Information about authors

Samoilova Yu.G., ORCID: 0000-0002-2667-4842

Matveeva M.V., ORCID: 0000-0001-9966-6686

Tonkikh O.S., ORCID: 0000-0003-0589-0260

Leiman O.P., ORCID: 0000-0002-4340-5273

Fimushkina N.Yu., ORCID: 0000-0002-6452-6584

Kudlai D.A., ORCID: 0000-0002-4212-3848

Vorzhtsova I.N., ORCID: 0000-0002-1610-0896

Received 02.04.20

Введение

СД считается одной из серьезнейших проблем здравоохранения, так, по данным атласа Американской диабетической ассоциации, этим заболеванием страдают около 425 млн человек в мире и из них 7–12% болеют СД 1-го типа [1]. СД является хроническим прогрессирующим заболеванием с развитием различных осложнений, в том числе со стороны центральной нервной системы, проявляясь когнитивными нарушениями [2]. Патогенез когнитивной дисфункции при СД активно изучается учеными. Например, уже показано, что дефицит инсулина или резистентность к нему играют основополагающую роль как в развитии самого заболевания, так и в снижении когнитивной функции [3].

При надлежащем контроле СД больные могут жить долго с высоким качеством жизни. Одним из таких методов можно считать внедрение новых технологий в лечение данного заболевания, а именно — изменение способа доставки инсулина в организм пациента [4]. Современные помпы многофункциональны, удобны и позволяют улучшить контроль и компенсацию СД 1-го типа [5]. В исследованиях австралийских ученых приводятся данные о положительном влиянии ППИИ закрытого контура на контроль и управление СД [6]. Поэтому можно предположить, что данный режим инсулинотерапии и снижение вариабельности гликемии также могут стать профилактикой развития когнитивных нарушений у пациентов с СД 1-го типа и оказывать влияние на морфометрические характеристики головного мозга [6].

Цель — изучить морфометрические характеристики головного мозга с учетом вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом СД 1-го типа, получающих инсулинотерапию в разных режимах.

Материал и методы

По дизайну исследование является обсервационным, одноцентровым, поперечным, одномоментным. Критериями исключения являлись: наличие органического поражения головного мозга (опухоль, инсульт);

употребление психотропных, наркотических и ноотропных препаратов. Пациенты проходили обследование в терапевтическом отделении клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Набор пациентов в исследование проводился в период с 2018 по 2019 г. Протокол включал в себя 3 встречи. На визите 1 проводили общий осмотр, нейропсихологическое тестирование, забор крови и установку прибора для непрерывного мониторингирования глюкозы. На визите 2 анализировали результаты мониторинга и разъясняли результаты тестирования пациентам. Визит 3 включал проведение МРТ. Основными параметрами, определявшимися в ходе исследования, были уровень HbA_{1c}, коэффициенты вариабельности гликемии, результаты нейропсихологического тестирования, морфометрические данные структур головного мозга. Дополнительно проводился корреляционный анализ показателей углеводного обмена, коэффициентов вариабельности гликемии с результатами нейропсихологического тестирования.

В исследование было включено 120 человек с СД 1-го типа в возрасте 29,3 года, длительность заболевания — 12,8 года. Больные были распределены на две группы: в 1-ю группу включены пациенты, которые получали базис-болюсную инсулинотерапию в режиме МПИ, во 2-ю группу — получавшие базис-болюсную инсулинотерапию путем ППИИ. На этой терапии испытуемые находились не менее 6 месяцев до включения в исследование.

Данная научно-исследовательская работа утверждена этическим комитетом ФГБОУ «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (№ 5265 от 02.05.2017 г., председатель — профессор Букреева Е.Б.).

Принципы расчета размера выборки: использовали формулу расчета минимального объема групп для сравнения показателя в двух независимых группах. Методы статистического анализа данных: статистическая обработка была проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 19.0.0, русская версия. Использовались следующие коэффициенты: W-теста Шапиро-

Уилка, оценка распределения, t-критерий Стьюдента для нормального и Z-критерий Манна–Уитни для ненормального распределения, критерий Уилкоксона для зависимых данных. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения ($\bar{X}$), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me , $Q1$ – $Q3$) в зависимости от типа распределения. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Качественные данные анализировались с помощью частотного анализа. Для определения достоверности использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена.

Результаты

Группы не имели различия по возрасту (МИИ — 29,2 года, ППИИ — 29,4 года соответственно) и длительности заболевания (МИИ — 12,1 года, ППИИ — 12,8 года соответственно). Показатели углеводного обмена были также сопоставимы: средний уровень гликемии натощак в группе МИИ был равен 8,7 ммоль/л, в группе с ППИИ — 8,2 ммоль/л; средний уровень HbA1c составил 8,5 и 7,6% соответственно. Эпизоды тяжелых гипогликемий были также зарегистрированы, их частота среди пациентов составила 15 и 16% для двух групп. В результате сравнения двух групп значимые различия выявлены только по параметру частоты эпизодов диабетического кетацидоза в анамнезе у пациентов на МИИ ($\chi^2 = 0,565$, $p = 0,003$). Характеристика наличия осложнений представлена на рис. 1.

Оценка осложнений СД показала, что ретинопатия и полинейропатия чаще были верифицированы у пациентов на МИИ ($U = 633$, $p = 0,001$; $U = 558$, $p = 0,028$).

При проведении анализа вариабельности гликемии было выявлено, что у пациентов, получающих режим МИИ, регистрировались достоверно более высокие значения (см. таблицу).

Рис. 1. Характеристика осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа:

ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина

При мониторинговании выявили высокие значения амплитуды колебаний гликемии (MAGE) и риска гипергликемии (HBGI), а также продолжительности нахождения в целевом диапазоне гликемии (TIR), что указывает на отсутствие достижения целевых уровней параметров углеводного обмена. Полученные данные свидетельствуют о том, что в целом показатели вариабельности гликемии были ближе к целевым значениям у больных, находящихся на помповой инсулинотерапии.

Анализ когнитивных функций проводился с помощью MoCA-теста (рис. 2).

При анализе MoCA-теста было выявлено, что у пациентов обеих групп снижены когнитивные функции ($22,2 \pm 3,7$; $24,5 \pm 3,7$ балла при норме более 26 баллов), однако во 2-ой группе общее количество баллов больше. И в этой же группе пациенты лучше выполнили задания на внимание ($U = 565$, $p = 0,032$).

Морфометрия различных структур головного мозга показала различия в размерах гиппокампа справа

Характеристика показателей вариабельности гликемии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа

Показатель	Пациенты с СД 1-го типа ($n = 120$)		p
	режим множественных инъекций инсулина ($n = 60$)	режим помповой инсулинотерапии ($n = 60$)	
Стандартное отклонение (SD) гликемии, ммоль/л	6,3 (3,1–7,5)	6,2 (2,7–8,2)	0,665
Индекс длительного повышения гликемии (CONGA), ммоль/л	4,6 (3,4–6,9)	4,5 (3,99–7,1)	0,683
Индекс лабильности гликемии (LI), (ммоль/л) ² /ч	4,2 (3,4–6,4)	4,1 (2,7–4,3)	0,084
Индикатор качества контроля гликемии (индекс J) (ммоль/л) ²	48,9 (25,8–77,3)	58,55 (21,1–68,6)	0,773
Индекс риска гипогликемии (LBGI)	3,1 (2,0–4,77)	4,3 (3,6–5,8)	0,060
Индекс риска гипергликемии (HBGI)	10,1 (6,7–19,3)	7,9 (3,8–9,9)	0,027
Среднее суточных различий (MODD) гликемии, ммоль/л	4,5 (2,8–5,8)	3,8 (3,0–4,9)	0,553
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), ммоль/л	8,45 (6,55–9,60)	5,7 (4,5–8,4)	0,013
Среднее значение риска (ADRR) гипо- и гипергликемических состояний	29,2 (22,1–49,8)	27,85 (24,3–47,2)	0,387
Продолжительность нахождения в целевом уровне гликемии (TIR), %	21,0 (20,8–24,5)	25,8 (25,0–28,0)	0,019

Рис. 2. Результаты Монреальской шкалы когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от режима инсулинотерапии:

ППИИ — постоянная подкожная инъекция инсулина; МИИ — множественные инъекции инсулина

($t = 2,3$; $p = 0,047$), а также белого вещества левой гемисферы ($U = 0,0$; $Z = 2,5$, $p = 0,01$), которые были меньше в группе МИИ.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что более частые эпизоды диабетического кетоацидоза в анамнезе приводят к снижению когнитивных функций по общему баллу МоСА-теста ($r = -0,375$, $p = 0,004$), а также непосредственно высокий HbA1c ассоциирован с низкими баллами в задании на зрительно-конструктивные навыки ($r = -0,291$, $p = 0,024$). Показано, что использование ППИИ ассоциировано с лучшим выполнением заданий на когнитивные функции ($r = -0,354$, $p = 0,006$). Интересно, что различные коэффициенты варируемости имеют непосредственное влияние на колебание размеров различных структур головного мозга: изменение размеров таламуса — J-индекс, LBG1 ($S = 0,7$, $p = 0,02$; $S = 0,9$, $p = 0,001$); бледный шар и LBG1 ($S = 0,7$, $p = 0,002$), гиппокамп справа и LBG1 ($S = 0,5$, $p = 0,003$), левый таламус и LBG1 ($S = 0,9$, $p = 0,002$), прилежащее ядро — MAG, LBG1 ($S = 0,4$, $p = 0,007$; $S = 0,7$, $p = 0,003$).

Обсуждение

СД 1-го типа ассоциирован с медленным прогрессирующим поражением органов-мишеней, в том числе головного мозга, и развитием когнитивных нарушений. В проведенном исследовании получены аналогичные результаты: отмечается снижение когнитивных функций — уменьшение показателей МоСА-теста как в 1-й,

так и во 2-й группе до 22 и 24 баллов соответственно [8]. Показано, что уровень гипергликемии и длительность СД ассоциированы со степенью когнитивного снижения [9, 10]. Полученные результаты показали, что основными причинами когнитивных нарушений у исследуемых пациентов были высокий уровень HbA1c, вариабельность глюкозы и частые эпизоды диабетического кетоацидоза в анамнезе [11]. Однако существуют исследования, показавшие связь эпизодов гипогликемии и когнитивного снижения у пациентов с СД [12].

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с СД 1-го типа значительно увеличилась за прошедшие три десятилетия за счет внедрения современных технологий. Так, по данным некоторых авторов ППИИ не только улучшает вариабельность гликемии, но и уменьшает выраженность и предупреждает развитие различных осложнений [13]. В представленном исследовании у пациентов на ППИИ были более хорошие показатели МоСА-теста, в особенности результаты задания на внимание. Вместе с тем имеющийся в настоящее время маркер для контроля гликемии — уровень HbA1c не всегда отражает экскурсию гипер- и гипогликемии. Пациенты с аналогичными уровнями HbA1c и средними значениями глюкозы могут иметь значительно отличающуюся ежедневную вариабельность гликемии. При анализе вариабельности гликемии в проведенном нами исследовании отмечалось значительное повышение коэффициентов вариабельности гликемии при СД 1-го типа. Также имело место

уменьшение времени нахождения глюкозы сыворотки в целевых уровнях гликемии для обоих типов СД. Суточные флуктуации глюкозы, такие как пики и спады, влияют на развитие окислительного стресса, что, вероятно, приводит к формированию когнитивных нарушений [14]. Следовательно, дисгликемия, случаи диабетического кетоацидоза и гипогликемии характерны для СД и являются фактором развития когнитивных расстройств и изменения морфометрических параметров структур головного мозга.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлено, что у пациентов с СД 1-го типа снижены когнитивные функции. Наиболее частой причиной являются хроническая гипергликемия и частые эпизоды тяжелого кетоацидоза. Вариабельность гликемии (коэффициенты J-индекс, LBG1, MAG) больше всего ассоциированы с колебаниями морфометрических характеристик головного мозга при СД 1-го типа. ППНН обладает проактивным эффектом в плане нарушения когнитивных функций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке гранта Президента, соглашение 075-15-2020-192 от 19.03.2020.

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2009;4:e4144. DOI: 10.1371/journal.pone.0004144.
3. Jash K., Gondaliya P., Kirave P., Kulkarni B., Sunkaria A., Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug. Dev. Res.* 2019;81:144–64. DOI: 10.1002/ddr.21579.
4. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений. *Сахарный диабет*. 2013;(3):4–10.
5. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингованию гликемии у больных сахарным диабетом. ПРОЕКТ. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(6):44–77.
6. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. и др. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете. *ПМЖ*. 2019;7:8–10.
7. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
8. McAuley S.A., de Bock M.I., Sundararajan V. et al. Effect of 6 months of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020274. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020274.
9. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad. Med.* 2009;121:5:68–81.
10. Слободин Т.А., Горева А.В. Когнитивный резерв: причины снижения и защитные механизмы. *Международный неврологический журнал*. 2012;3:49:161–5.
11. Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г., Ротканк М.А., Матвеева М.В. Вариабельность гликемии и когнитивные нарушения у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Клиническая медицина*. 2018;96(8):741–5.
12. Kappelle J.L., Heine R.H., Dekker J.M. et al. Patients with cognitive functioning in elderly persons with type 2 diabetes and metabolic syndrome: the hoorn have more severe and frequent hypoglycemia episodes study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2015;26:261–9.
13. Orr C.J., Hopman W., Yen J.L. et al. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17:49–54.
14. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Взаимосвязь вариабельности уровня глюкозы и функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа на базис-болюсной инсулинотерапии. *Сахарный диабет*. 2015;18(4):66–71.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 8th edition, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Lu F.P., Lin K.P., Kuo H.K. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2009;4:e4144. DOI: 10.1371/journal.pone.0004144.
3. Jash K., Gondaliya P., Kirave P., Kulkarni B., Sunkaria A., Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug. Dev. Res.* 2019;81:144–64. DOI: 10.1002/ddr.21579.
4. Dedov I.I. Novel technologies for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complication. *Diabetes mellitus*. 2013;(3):4–10. (in Russian) DOI: 10.14341/2072-0351-811
5. Shestakova M.V., Majorov A.Ju., Filippov Ju.I. et al. Federal clinical guidelines for insulin pump therapy and continuous glycemic monitoring in patients with diabetes mellitus. PROJECT. *Problems of endocrinology*. 2015; 61(6):44–77. (in Russian)
6. Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Zhukova N.G., Tolmachov I.V., Brazovskiy K.S., Leiman O.P. et al. Brain neuroimaging technologies in diabetes. *Russian Medical Journal*. 2019; 7: 8-10. (in Russian)
7. Li W., Huang E., Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J. Alzheimers Dis.* 2017;57(1):29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250.
8. McAuley S.A., de Bock M.I., Sundararajan V. et al. Effect of 6 months of hybrid closed-loop insulin delivery in adults with type 1 diabetes: a randomised controlled trial protocol. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020274. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020274.
9. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad. Med.* 2009;121:5:68–81.
10. Slobodin T.N., Goreva A.V. Cognitive reserve: causes of impairment and defense mechanisms. *International neurological journal*. 2012;3:49:161–5. (in Russian)
11. Samoylova Yu.G., Matveeva M.V., Zhukova N.G., Rokank M.A. Variability of glycemia and cognitive impairment in patients with diabetes mellitus type 1. *Klinicheskaya meditsina*. 2018;96(8):741–5. (in Russian) DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-8-741-745.
12. Kappelle J.L., Heine R.H., Dekker J.M. et al. Patients with Cognitive Functioning in Elderly Persons with Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome: the Hoorn have more severe and frequent hypoglycemia episodes Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2015;26:261–9.
13. Orr C.J., Hopman W., Yen J.L. et al. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol. Ther.* 2015;17:49–54.
14. Klimontov V.V., Myakina N.E. The relationships between glucose variability and renal function in type 2 diabetes patients on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes mellitus*. 2015;18(4):66–71. (in Russian) DOI: 10.14341/DM7181.