

ФАКТОРЫ РИСКА И НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ ГИПОГЛИКЕМИИ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-30-39

УДК: 612.352.121:616.379-008.64-053.9

Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Резюме

В настоящее время в мире наблюдается неуклонный рост численности больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), и данное заболевание признано глобальной медико-социальной проблемой XXI века. Также отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни и, как результат, старению населения. Соответственно, возрастает количество пожилых пациентов с СД2. Среди данной категории пациентов достаточно часто встречается гипогликемия — серьезное осложнение СД2. Гипогликемия приводит к ухудшению гликемического контроля, когнитивному дефициту и увеличению риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пожилых пациентов. В данном обзоре литературы рассмотрены факторы риска гипогликемических состояний, которые необходимо учитывать при назначении сахароснижающей терапии пациентам старшего возраста, и их прогностическая значимость в оценке риска гипогликемии. Описаны возможные негативные последствия гипогликемии и подчеркнута важность индивидуальных целей контроля гликемии у пожилых пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; факторы риска гипогликемии; сахароснижающая терапия; саркопения.

Для цитирования: Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Факторы риска и неблагоприятные исходы гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 1 (17): 30–39. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-30-39

RISK FACTORS AND ADVERSE OUTCOMES OF HYPOGLYCEMIA IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS (REVIEW)

Bulgakova S.V., Merzlova P.Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Currently, the world is experiencing a steady increase in the number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM); this disease is recognized as a global medical and social problem of the 21st century. There is also a trend towards increasing life expectancy and, as a result, an aging population. Accordingly, the number of older patients with T2DM is increasing. Hypoglycemia, a serious complication of T2DM, is quite common among this category of patients. Hypoglycemia leads to worsening glycemic control, cognitive deficits, and an increased risk of adverse cardiovascular outcomes in older patients. This review examines the risk factors for hypoglycemic conditions that must be taken into account when prescribing glucose-lowering therapy to older patients and their prognostic significance in assessing the risk of hypoglycemia. The possible negative consequences of hypoglycemia are described and the importance of individual goals for glycemic control in older patients is emphasized.

Keywords: diabetes mellitus type 2; hypoglycemia; risk factors for hypoglycemia; hypoglycemic therapy; sarcopenia

For citation: Bulgakova S.V., Merzlova P.Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V. Risk Factors and Adverse Outcomes of Hypoglycemia in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 1 (17): 30–39. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2024-30-39

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее [1].

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем современного общественного здравоохранения, данное заболевание признано социально значимой неинфекционной эпидемией, что связано с ранней инвалидизацией больных и повышением риска смертности, прежде всего, от сосудистых осложнений. По данным

Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет в мире достигло 537 млн, что опередило ранее прогнозируемые темпы прироста на 10–12 лет, а к 2045 году ожидается увеличение до 783 млн человек (на 46%) [2]. Согласно Федеральному регистру сахарного диабета, в РФ общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2023 составила 4 962 762 (3,31% населения РФ), из них: СД 1 типа — 5,58% (277,1 тыс.), СД 2 типа — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.) [5].

В современном мире, особенно в развитых странах, наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни и, как следствие, к старению населения. По данным ООН на 2022 год, в 2030 году доля населения в возрасте 60 лет и старше составит одну шестую жителей планеты. К этому времени их численность увеличится до 1,4 млрд человек против 1 млрд человек в 2020 году. К 2050 году численность населения в возрасте 60 лет и старше удвоится и составит 2,1 млрд человек. Ожидается, что за период с 2020 по 2050 год численность населения в возрасте 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 млн человек.

Выше упоминалось о прогнозируемых темпах прироста больных сахарным диабетом с учетом старения населения планеты, также ожидается увеличение числа пациентов с данной патологией и в старших возрастных группах. Общее количество страдающих сахарным диабетом старше 65 лет на 31.12.2017 в РФ составило 2 293 520, из них: СД1 — 21,969 тыс., что составляет 3,6% от всех пациентов с СД1, 35% мужчин (7,7 тыс.) и 65% женщин (14,2 тыс.); с СД2 — 2 млн 271,5 тыс. — 54,7% всех пациентов с СД2, 24% мужчин (536 тыс.) и 76% женщин (1 млн 735 тыс.) [6].

Для лиц пожилого и старческого возраста характерно явление полиморбидности — совокупности у одного пациента нескольких одновременно протекающих заболеваний. Кроме этого, часто у пожилых пациентов с СД2 наблюдается длительное бессимптомное течение заболевания, которое диагностируется уже на этапе развития осложнений. Таким образом, к клиническим особенностям СД2 в старших возрастных группах относятся: латентное течение заболевания, частое выявление СД2 при наличии микро- и макрососудистых осложнений, наличие сопутствующей патологии, снижение скорости клубочковой фильтрации, нарушение когнитивных функций и депрессия, что ухудшает качество жизни и препятствует достижению компенсации углеводного обмена и профилактике развития осложнений [4].

Течение СД2 у пожилых пациентов отягощает наличие старческой астении (SA, frailty) — ассоциированного с возрастом синдрома, характеризующегося снижением физиологического резерва и функций систем организма, что приводит

к повышенной уязвимости к воздействию эндо- и экзогенных факторов, развитию функциональной зависимости и увеличению риска развития неблагоприятных исходов и смерти [19]. Основные клинические проявления старческой астении включают общую слабость, медлительность и непреднамеренную потерю веса.

Распространенность данного синдрома колеблется от 6,9% до 73,4% [4]. Достаточно часто среди пациентов пожилого и старческого возраста встречается синдром мальнутриции, или недостаточности питания, — патологического состояния, обусловленного несоответствием поступления и расхода питательных веществ, приводящего к снижению массы и изменению компонентного состава тела. Причины мальнутриции — употребление недостаточного количества пищи или нарушение ее всасывания. В итоге у пациента наблюдается уменьшение тощей массы тела и происходит ухудшение прогноза [11]. Наличие мальнутриции может негативно сказаться на достижении целевых значений гликемии у пожилых пациентов с сахарным диабетом, поскольку прием ряда сахароснижающих препаратов необходимо осуществлять перед употреблением пищи (например, препараты сульфонилмочевины или инсулина короткого/ультракороткого действия).

На фоне СД2 у пациентов в возрасте 60 лет и старше отмечен высокий риск возникновения гипогликемии. Гипогликемия — потенциально опасное для жизни осложнение, связанное с лечением СД2. Согласно национальным алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом, значения глюкозы крови от 3,0 до 3,9 ммоль/л у пациента с СД, получающего сахароснижающую терапию, независимо от наличия клинических проявлений указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по предупреждению данного состояния. Клинически значимая гипогликемия диагностируется при значении уровня глюкозы в крови ниже 3,0 ммоль/л. Тяжелая гипогликемия сопровождается когнитивными нарушениями в разной степени и требует помощи другого человека [3].

Согласно данным О.Н. Ткачевой и соавт., в возрасте от 60 до 69 лет гипогликемические состояния испытывают более 30%, а в возрасте старше 85 лет — более 50% пациентов [4]. Результаты крупного метаанализа, включившего 532 542 пациента с СД2, демонстрируют, что в среднем у больного СД2 наблюдается 19 (95% ДИ от 0,00 до 51,08) эпизодов гипогликемии легкой или средней степени тяжести и 0,8 (95% ДИ от 0,00 до 2,15) эпизодов тяжелой гипогликемии в год [27]. Исследование PANORAMA показало, что у пациентов с СД2 даже однократный эпизод гипогликемии с клиническими проявлениями вызывает страх повторной гипогликемии, что препятствует достижению компенсации углеводного обмена [32].

От получаемой пациентом сахароснижающей терапии зависят вероятность и частота развития гипогликемических состояний. Так, наиболее часто гипогликемия регистрировалась на фоне инсулинотерапии: распространенность легких и/или умеренных эпизодов составила 52%, а заболеваемость — 23 случая на человека в год; для тяжелых гипогликемических событий распространенность составила 21%, а частота — 1 случай в год. При использовании препаратов класса сульфонилмочевины легкие и умеренные эпизоды гипогликемии встречались в 33%, частота — 1,92 события в год, распространенность тяжелой гипогликемии составила 5%, а частота — 0,01 случая в год [27]. Препараты сульфонилмочевины используются в качестве сахароснижающей терапии среди пациентов с СД2 в 43,2% случаев (монотерапия и в комбинациях с другими классами сахароснижающих препаратов). Количество пациентов с СД2 на инсулинотерапии в качестве монотерапии составило 6,7%, а в сочетании с сахароснижающими препаратами — 11,6% [5]. Пациентам с СД2 старшего возраста требуется особый подход к выбору сахароснижающей терапии, что обусловлено повышенным риском неблагоприятных сосудистых исходов на фоне возникновения гипогликемии, а также большим распространением коморбидных состояний, ограничивающих выбор препаратов. В рамках профилактики гипогликемии требуется динамический контроль показателей гликемии у пожилых пациентов с СД2, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, и своевременная коррекция доз. В настоящее время клинические рекомендации и алгоритмы оказания помощи больным сахарным диабетом предписывают ориентированный на пациента подход и достижение индивидуальных целевых значений тощаковой и постприандиальной гликемии и гликированного гемоглобина, которые зависят от возраста пациента, наличия ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии [10, 47]. Таким образом, лучший способ лечения гипогликемии — это профилактика, первым шагом которой является выявление факторов риска гипогликемии у пожилого пациента.

ФАКТОРЫ РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Хроническая болезнь почек

Диабетическая нефропатия — одно из наиболее частых осложнений СД2, приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности, что требует проведения заместительной почечной терапии: диализа, трансплантации. Среди пациентов с СД2 диабетическая нефропатия имеется у 19,1% и явилась непосредственной причиной смерти у 2,0% больных [5]. У пожилых пациентов отмечено снижение функции почек даже в отсутствие СД2 и артериальной гипертензии в связи

с развитием склероза нефронов, в результате чего с течением возраста СКФ снижается на 1 мл/мин в год [20]. Помимо увеличения нагрузки на амбулаторное звено здравоохранения, диабетическая нефропатия приводит к увеличению числа госпитализаций и смертности, особенно из-за сердечно-сосудистых осложнений.

В норме у людей, не страдающих СД2, почки играют важную роль в гомеостазе глюкозы. Наряду с печенью, почки участвуют в процессе глюконеогенеза для поддержания нормальных значений уровня глюкозы во время гипогликемии. Примерно 75–80% глюкозы сыворотки крови — результат процессов гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, остальные 20–25% образуются в почках путем глюконеогенеза. К накоплению гликогена и, как следствие, гликогенолизу почки, в отличие от печени, не способны. Помимо синтеза глюкозы, почки способны поглощать глюкозу крови с целью энергетического обеспечения своих функций [25]. Также в процессе реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах нефронов почки возвращают в плазму крови из клубочкового ультрафильтрата примерно 180 г глюкозы в сутки [26].

У пациентов с почечной недостаточностью компенсаторный ответ на гипогликемию может быть нарушен из-за снижения активности глюконеогенеза или дефицита запасов гликогена, связанного с анорексией в результате уремии [14]. Исследование ACCORD продемонстрировало, что соотношение альбумин/креатинин более 300 мг/г или сывороточный креатинин более 1,3 мг/дл (115 мкмоль/л) связаны с повышенным риском развития тяжелой гипогликемии [15]. Согласно результатам исследования ADVANCE, повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 1 мкмоль/л увеличивало риск тяжелой гипогликемии на 1% [16]. Davis и соавт. выявили, что у пациентов с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² риск развития тяжелой гипогликемии повышен в 3 раза (ОР 2,90; 95% ДИ от 1,68 до 5,00; $p < 0,001$) [17]. Как фактор риска развития гипогликемии необходимо учитывать не только снижение скорости клубочковой фильтрации, но и повышение уровня экскреции альбумина у больных СД2.

На фоне прогрессирования диабетической нефропатии у пациента снижается потребность в экзогенном инсулине. Данное явление получило название «феномен Заброды» — по имени автора, впервые его описавшего. У здорового человека 80% эндогенного инсулина расщепляется в печени в связи с его высокой концентрацией в портальной крови и только 20% — почками. При выполнении подкожных инъекций инсулина он сразу попадает в большой круг кровообращения, и его метаболизм осуществляется почками и печенью примерно поровну. В результате увеличивается период полураспада инсулина [12]. Таким образом, пациенты

с нарушением функции почек склонны к развитию гипогликемии вследствие замедления метаболизма и элиминации инсулина и пероральных гипогликемических средств. Предполагается, что большинство неотложных случаев тяжелой гипогликемии у пациентов с выраженным нарушением функции почек связано с терапией препаратами сульфонилмочевины или инсулином [13].

Поэтому при СКФ < 20 мл/мин/1,73м² требуется уменьшение дозы инсулина на 25–30%. Единственный представитель класса препаратов сульфонилмочевины, допустимый к применению у пациентов с хронической болезнью почек С4–С5 стадий, — гликвидон, так как метаболизируется в печени и выводится практически полностью кишечником. Для данной группы пациентов возможно также рассмотреть назначение в качестве сахароснижающей терапии препаратов класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4, характеризующихся низким риском гипогликемии и допустимых к назначению при любой стадии хронической болезни почек [1].

Интенсивный контроль гликемии

Хотя интенсивный контроль гликемии способствовал уменьшению частоты развития микрососудистых осложнений СД2, он также приводил к большему количеству побочных реакций на сахароснижающие препараты и повышенному риску гипогликемии [7].

Крупное исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) включало более 10 000 пациентов с СД2 и повышенным риском ССЗ. Участники случайным образом были разделены поровну на две группы: группу традиционного лечения с целевым уровнем HbA1c от 7,0 до 7,9% и группу интенсивного контроля гликемии с целевым уровнем HbA1c менее 6% [8]. Исследование ACCORD было прекращено досрочно в связи с увеличением смертности от ССЗ пациентов из группы интенсивного гликемического контроля на 22% по сравнению с группой с целевым значением HbA1c < 7,9%. В группе интенсивного лечения наблюдалась более высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии (16,2% против 5,1% в течение 3,5 года).

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial) стаж СД2 и исходный уровень HbA1c у пациентов были выше по сравнению с участниками исследования ACCORD. Результаты ADVANCE также продемонстрировали большее число случаев гипогликемии в группе интенсивного лечения по сравнению с группой традиционного лечения (2,7% против 1,5% в течение 5,0 лет) [9].

Исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) включало 1791 пациента старше 41 года с сахарным диабетом, у которых не были достигнуты

показатели компенсации заболевания. Пациенты также были поделены на две группы: с целевыми показателями HbA1c < 6,0% и 8–9%. Частота гипогликемии составила 17,6% в группе стандартной терапии и 24,1% в группе интенсивной терапии в течение 5,6 лет [18].

Результаты перечисленных выше исследований показали, что в практической деятельности необходим индивидуальный подход в достижении показателей гликемии и гликированного гемоглобина во избежание возникновения гипогликемии и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Когнитивные нарушения

Гипогликемия представляет угрозу для организма в целом, поскольку глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга, а в условиях снижения концентрации глюкозы в плазме крови происходит нарушение функций головного мозга и развитие нейрогликопении [24].

Физиологические механизмы защиты от критического снижения концентрации глюкозы включают изменение поведения через центральную нервную систему или ее афферентные или эфферентные связи, например, прием углеводов, вызванный нейрогенными симптомами. Благодаря этой нормальной неврологической реакции гипогликемия преодолевается надлежащим образом.

С увеличением числа пожилых пациентов с СД2 также увеличивается количество больных СД2 с нарушением когнитивных функций. Более того, имеются данные о большей распространенности деменции (вызванной болезнью Альцгеймера или хронической ишемией мозга) среди пожилых больных с СД2, чем в общей популяции [22]. Деменция наблюдается примерно у 16% пациентов с сахарным диабетом в возрасте старше 65 лет и у 24% старше 75 лет [4]. Нарушение когнитивных функций способствует беспорядочному и иррациональному поведению, вызывает спутанность сознания и лежит в основе большей части тяжелых последствий, связанных с гипогликемией [24].

По данным *апостериорного* (post hoc) анализа исследования ACCORD (ACCORD-MIND), когнитивная дисфункция увеличивает риск гипогликемии у пациентов с СД2 [23]. В ADVANCE тяжелое нарушение когнитивных функций также повышало риск гипогликемических состояний (ОР 2,10, 95% ДИ 1,14 – 3,87; $p = 0,018$) [24]. Взаимосвязь между когнитивным статусом и тяжелой гипогликемией не различалась между группами интенсивного и традиционного лечения в обоих исследованиях [23].

Для профилактики гипогликемических состояний необходимо соблюдение режима питания и прием сахароснижающей терапии в определенное время и в нужной дозировке, своевременное распознавание симптомов гипогликемии и немедленное принятие мер по купированию

данного состояния, а также прогнозирование ситуаций, в которых может возникнуть гипогликемия. Перечисленные действия могут быть затруднительны для пациентов с когнитивными нарушениями. Оценка когнитивного статуса необходима при ведении пожилых пациентов с сахарным диабетом для разработки индивидуальных мер профилактики эпизодов гипогликемии.

Предшесвовавший эпизод гипогликемии в анамнезе

В случае эпизода гипогликемии в организме активизируется ряд компенсаторных механизмов, направленных на восстановление нормальной концентрации глюкозы в крови. Контррегуляторный ответ на гипогликемию представляет собой скоординированную группу эндокринных и поведенческих реакций [28]. Изначально снижается концентрация эндогенного инсулина, повышается уровень катехоламинов и глюкагона в плазме крови — первичный реактивный ответ на гипогликемию. За счет этих процессов снижается утилизация глюкозы из кровеносного русла тканями, чувствительными к инсулину, и повышается концентрация глюкозы в плазме в связи с гликогенолизом в печени. Далее происходит увеличение секреции глюкокортикоидов и гормона роста, эффекты которых можно назвать адаптивными, поскольку метаболизм глюкозы в организме изменяется на более длительное время. Глюкокортикоиды активируют ферменты, участвующие в процессе глюконеогенеза, и увеличивают пул аминокислот — субстрата данного процесса. Гипогликемия также стимулирует центр голода, что приводит к мотивации перорального поступления глюкозы в организм. Совокупность описанных реакций позволяет достичь значений глюкозы, необходимых для нормальной жизнедеятельности.

В организме человека существуют специальные чувствительные к глюкозе клетки — нейроны GE и GI (glucose-excited — глюкозостимулируемые и glucose-inhibited — глюкозоингибируемые соответственно), расположенные в головном мозге, в особенности сосредоточенные в гипоталамусе и стволе, и на периферии — по ходу воротной вены, сонных артерий, в полости рта и кишечнике [28]. Активность глюкозостимулируемых нейронов возрастает по мере увеличения концентрации уровня глюкозы, в то время как функция глюкозоингибируемых нейронов подавляется. Эти нейроны способны реагировать на изменение концентрации глюкозы в плазме крови, регулировать и координировать обменные процессы, направленные на поддержание гомеостаза глюкозы, а также адаптироваться к рецидивам эпизодов гипогликемии [28, 29].

Основное значение для активации чувствительных к глюкозе нейронов и передаче сигнала в результате изменения концентрации глюкозы имеют рецептор сульфонилмочевины 1 (SUR1),

АТФ-чувствительные калиевые каналы, АМФ-активированная протеинкиназа и глюкокиназа [30]. Ключевым компонентом данного механизма является глюкокиназа, поскольку с повышением концентрации глюкозы прямо пропорционально увеличивается активность глюкокиназы, что приводит к увеличению отношения АТФ:АМФ, закрытию калиевых АТФ-каналов, деполяризации нейронов и увеличению скорости их возбуждения [31]. Изменение уровня АМФ-активированной протеинкиназы в нейронах или вентромедиальном гипоталамусе регулирует активность контррегуляторного ответа на гипогликемию.

В работе Sherwin и соавт. отмечено, что снижение уровня глюкозы за счет описанных выше процессов приводит к торможению активности глюкозостимулируемых нейронов с участием гамма-аминомасляной кислоты — основного нейромедиатора-ингибитора — и активации глутаматергических нейронов с дальнейшим возбуждением сигнальных путей, обеспечивающих каскад компенсаторных реакций в ответ на гипогликемию [30, 31].

Повторяющиеся эпизоды гипогликемии приводят к повышению тонуса ГАМКергических тормозных нейронов вентромедиального отдела гипоталамуса, что подавляет глутаматергические нейроны, стимулирующие контррегуляторный ответ на гипогликемию [29]. В результате возникает нарушение распознавания гипогликемии [33]. Нераспознаваемая гипогликемия — это неспособность к ощущению снижения гликемии ниже нормальных значений и развитие нейрогликопении в отсутствие адренергических симптомов.

Нарушение чувствительности к гипогликемии отмечено у 17,01% лиц, страдающих СД2 и получающих инсулинотерапию, а в 7% случаев выявляется полное отсутствие чувствительности к гипогликемии [34, 36]. Возможные причины нарушения распознавания гипогликемии включают повторяющееся воздействие низких концентраций глюкозы, рецидивирующую гипогликемию и недостаточность активации системы контринсулярных гормонов.

Реакция организма на рецидив гипогликемии является формой адаптивной памяти, обеспечивающей устойчивость организма к будущим эпизодам энергодефицита в условиях низкой концентрации глюкозы, но при СД этот механизм приводит к негативным последствиям, ослабляя компенсаторный ответ [35]. Бессимптомные гипогликемии характеризуются увеличением частоты рецидивов и повышенным риском смерти [34].

Исследование Schopman и соавт. продемонстрировало, что нарушение распознавания гипогликемии повышает риск последующей тяжелой гипогликемии: среди пожилых пациентов (средний возраст 67 лет) с СД2 на инсулинотерапии в подгруппе лиц с нарушением чувствительности

к гипогликемии частота случаев тяжелой гипогликемии была в 17 раз выше, чем у лиц с нормальной чувствительностью к гипогликемии (0,83 (1,12) против 0,05 (0,28) эпизодов на одного пациента; $p < 0,001$ ($n = 122$) [36].

Quilliam и соавт. отметили увеличение частоты госпитализаций по поводу тяжелой гипогликемии (ОШ 7,88; 95% ДИ 5,68 – 10,93) или обращений в отделения неотложной помощи (ОШ 9,48; 95% ДИ 4,95 – 18,15) при наличии эпизода гипогликемии в предыдущие 6 месяцев [37].

Результаты экспериментальных исследований показали, что даже однократный случай тяжелой гипогликемии вызывает окислительное повреждение и гибель нейронов, а рецидивирующая гипогликемия усугубляет церебральное повреждение, что регистрируется, главным образом, в гиппокампе, полосатом теле и теменных долях коры головного мозга [38]. Таким образом, повторные гипогликемические состояния приводят к нарушению распознавания гипогликемии, увеличивают риск развития тяжелых гипогликемий, что вызывает неврологический дефицит и повышает риск летального исхода.

Индекс массы тела и саркопения как фактор риска гипогликемии

До 75–80% глюкозы плазмы крови потребляют скелетными мышцами. В ответ на постпрандиальное повышение глюкозы инсулин стимулирует транслокацию переносчика GLUT4 из внутриклеточного пула на клеточную мембрану, что приводит к поглощению глюкозы миоцитами. Натощак транспорт глюкозы осуществляется независимо от инсулина и обеспечивается транспортером глюкозы GLUT1 [39, 41].

Скелетные мышцы способны хранить глюкозу в виде гликогена, но в отличие от печени мышечная ткань не может быть источником свободной глюкозы, поскольку в ней отсутствует фермент глюкозо-6-фосфатаза. Однако мышцы являются источником для производства глюкозы посредством глюкозо-аланинового цикла. Аланин — продукт гликолиза в мышечной ткани, образуется путем присоединения аминокислотной группы к пирувату в результате метаболизма других аминокислот. Транспорт аланина в печень, его включение в процесс глюконеогенеза и превращение в глюкозу обеспечивают эффективный механизм поддержания гомеостаза глюкозы в условиях недостаточного ее поступления с пищей [39]. Таким образом, с одной стороны мышцы — основной потребитель глюкозы, с другой — источник продуктов для синтеза глюкозы в печени посредством глюконеогенеза.

Рассматривая значение мышц в гомеостазе глюкозы у пожилых пациентов с СД2, нельзя не упомянуть саркопению — прогрессирующее генерализованное возраст-ассоциированное заболевание скелетных мышц, повышающее вероятность неблагоприятных исходов, включая падения,

переломы, инвалидность и летальный исход [42]. Известно, что среди пациентов с СД2 саркопения встречается чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [44]. Инсулинорезистентность, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликирования, дистальная нейропатия с вовлечением мотонейронов и нарушение функций митохондрий приводят к ускоренной потере мышечной массы [43, 44].

Саркопения способствует ухудшению гликемического контроля, поскольку снижается процесс утилизации глюкозы мышцами [4]. Так, у мужчин и женщин с СД2 и вероятной саркопенией наблюдаются более высокие показатели глюкозы плазмы натощак ($p = 0,017$ и $p = 0,007$ соответственно) и HbA1c ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно), чем у пациентов без саркопии [42]. Исследование 2019 года, включавшее пациентов с СД2 старше 65 лет, ставило целью выявить связь между саркопенией и вариабельностью гликемии. Наличие саркопии оценивалось как сочетание низкой мышечной массы и сниженной мышечной силы. В свою очередь, низкая мышечная масса диагностировалась по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и окружности голени, а сниженная мышечная сила — по показателям кистевой динамометрии и медленной скорости ходьбы. У пациентов с саркопенией наблюдались большие колебания суточного уровня глюкозы по сравнению с пациентами без саркопии (6,5 ммоль/л против 4,8 ммоль/л, $p = 0,005$). Кроме того, в группе пациентов с саркопенией уровень глюкозы был выше через 2 ч после завтрака и перед обедом (11,6 ммоль/л против 9,8 ммоль/л, $p = 0,011$ и ммоль/л против ммоль/л, $p = 0,037$ соответственно). В ходе исследования не выявлены различия в частоте эпизодов гипогликемии между пациентами с саркопенией и без нее ($1,3 \pm 2,5$ против $0,6 \pm 1,1$, $p = 0,884$, U-критерий Манна-Уитни). Авторы подчеркивают возможность влияния на результаты малого размера выборки (69 человек) и поперечного характера исследования [44].

Исследование с участием 180 пациентов с СД2 продемонстрировало, что у пациентов с низкой мышечной силой по результатам кистевой динамометрии ($\leq 24,20$ кг) выше потребность в суточных дозах инсулина для достижения целевых значений гликемии, чем у пациентов со средней (24,20–35,40 кг) и высокой ($> 35,40$ кг) мышечной силой [45].

Исследование кафедры эндокринологии и гериатрии СамГМУ 2023 года показало, что мужчины и женщины с СД2 и вероятной саркопенией имели более низкий ИМТ ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно), чем пациенты без саркопии [42]. При этом низкий ИМТ обратно пропорционален риску гипогликемии.

Так, исследование с участием 1 366 692 пациентов с СД2 выявило взаимосвязь между ИМТ и риском тяжелой гипогликемии. Самый низкий риск

тяжелой гипогликемии наблюдался в категории пациентов с ИМТ 25,0–29,9 кг/м², а наиболее высокая вероятность развития тяжелой гипогликемии выявлена в группе пациентов с самыми низкими показателями ИМТ (< 18,5 кг/м²). Связь между низким ИМТ и тяжелой гипогликемией увеличивалась у пациентов с одним или более серьезными сопутствующими заболеваниями ($p < 0,004$), с некомпенсированным углеводным обменом (глюкоза плазмы натощак $\geq 8,3$ ммоль/л, $p < 0,001$) и у пациентов с циррозом печени ($p = 0,011$). Аналогичная связь между ИМТ и риском тяжелой гипогликемии наблюдалась в подгруппе пациентов без серьезных хронических заболеваний [46]. В исследовании ACCORD более высокий ИМТ был связан со снижением риска тяжелой гипогликемии [15], а исследование ADVANCE среди пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний также показало, что увеличение ИМТ на 1,0 кг/м² привело к снижению риска тяжелой гипогликемии на 5% [16, 47].

Таким образом, данные о взаимосвязи саркопении и ИМТ с риском гипогликемических состояний у пожилых пациентов с СД2 остаются противоречивыми. Данные показатели стоит рассматривать в совокупности с другими предикторами гипогликемии индивидуально у каждого пациента для выбора целей гликемического контроля.

Возраст пациентов и стаж СД2

С увеличением длительности СД2 прогрессирует потеря β -клеток, снижающая паракринные перекрестные взаимодействия между α - и β -клетками, что приводит к нарушению секреции глюкагона во время эпизода гипогликемии. В результате нарушается компенсаторная реакция распада гликогена с высвобождением глюкозы. Следовательно, длительность сахарного диабета является предиктором развития гипогликемии [54].

Оценка ассоциации риска тяжелой гипогликемии и возраста продемонстрирована в японском ретроспективном исследовании. Установлено, что из 166 806 пациентов у 1242 наблюдались эпизоды тяжелой гипогликемии, а частота возникновения эпизодов гипогликемии составила 3,70 на 1000 пациенто-лет (95% ДИ: 3,50 – 3,91). Кривая эпизодов гипогликемии Каплана-Мейера показала, что частота возникновения тяжелой гипогликемии увеличивалась линейно в течение всего периода наблюдения, причем самый высокий показатель наблюдался у пациентов в возрасте 75 лет и старше. Относительный риск тяжелой гипогликемии, рассчитанный с помощью анализа многомерной модели с обратным исключением, был выше у пациентов в возрасте 65–74 или 75 лет и старше по сравнению с пациентами в возрасте 20–64 лет со скорректированным ОР 1,64 (95% ДИ: 1,36 – 1,98) и 3,79 (95% ДИ: 3,17 – 4,53) соответственно [48].

По данным Регистра сахарного диабета в Гонконге, увеличение возраста пациентов на 10

лет было связано с 2-кратным увеличением риска тяжелой гипогликемии (ОР, 1,92; 95% ДИ, 1,68 – 2,20) [47]. А в исследовании ACCORD у пожилых пациентов в обеих группах гипогликемической терапии (интенсивной и традиционной) частота случаев тяжелой гипогликемии была примерно на 50% выше, чем у пациентов в возрасте до 65 лет [49].

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ИСХОДЫ ГИПОГЛИКЕМИИ

Согласно актуальным данным, тяжелая гипогликемия и гипогликемическая кома как непосредственная причина летального исхода у больных СД2 встречается в настоящее время крайне редко. Основной причиной смерти пациентов с СД2 остаются болезни системы кровообращения, среди которых первую позицию занимает хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, далее следуют атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения и острые сердечно-сосудистые события (нарушения ритма, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы, внезапная сердечно-сосудистая смерть, кардиогенный шок, отек мозга), которые в совокупности стали причиной смерти 50,9% пациентов с СД2 [5].

Эпизоды гипогликемии тесно связаны с развитием ряда осложнений. По данным результатов метаанализа 44 исследований с включением 2 507 434 пациентов, гипогликемия повышает вероятность летального исхода (18 исследований, ОР 2,02; 95% ДИ 1,75 – 2,32) и риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (6 исследований, ОР 2,11; 95% ДИ 1,55 – 2,87). Метаанализ 9 исследований показал связь гипогликемии и деменции (ОР 1,50; 95% ДИ 1,29 – 1,74). 19 исследований продемонстрировали повышение риска макрососудистых осложнений (ОР 1,81; 95% ДИ 1,70 – 1,94), а 2 исследования — микрососудистых осложнений (ОР 1,77; 95% ДИ 1,49 – 2,10). Также доказана связь гипогликемии и повышенного риска падений (ОР 1,78; 95% ДИ 1,44 – 2,21) и, как следствие, переломов (ОР 1,68; 95% ДИ 1,37 – 2,07) в ходе метаанализа 6 исследований [50].

Повышение риска смерти от неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов связано с рядом реакций контррегуляторного ответа на гипогликемию. Активация симпатoadrenalовой системы приводит к выбросу большого количества катехоламинов, что оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему. Увеличение частоты сердечных сокращений, вазоконстрикция и изменение систолического и диастолического артериального давления приводят к увеличению потребности миокарда в кислороде и нарушению коронарной перфузии, особенно у пациентов, уже имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания. Катехоламины

и другие пептиды, включая эндотелин, влияют на реологические свойства крови, вызывают активацию тромбоцитов и эндотелиальную дисфункцию [47].

Эпизод гипогликемии, независимо от степени тяжести, имеет значение в развитии аритмий, оказывая влияние на длительность процесса реполяризации в миокарде. На ЭКГ регистрируется удлинение интервала QT. Данное нарушение ритма связано с гипокалиемией, наличие которой в условиях гипогликемии подтверждено рядом исследований. Снижение уровня калия связывают с прямым действием высоких доз инсулина при экспериментальной гипогликемии на Na/K-АТФазу кардиомиоцитов [52].

Кроме того, гипогликемия приводит к повышенной секреции катехоламинов. Адреналин оказывает как прямое действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следовую депполяризацию, так и опосредованное, воздействуя на бета-адренорецепторы и задерживая инактивацию входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия [52, 53]. Метаанализ 14 исследований продемонстрировал, что у пациентов с гипогликемией отмечен более высокий риск возникновения аритмий (ОР 1,42, 95% ДИ 1,21–1,68) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,59, 95% ДИ 1,24–2,04) по сравнению с группой нормальной гликемии [53].

Имеются данные о взаимосвязи между гипогликемией и нарушением когнитивной функции и деменцией. Головной мозг считается особенно уязвимым к гипогликемии, что связано с его высокой потребностью в глюкозе в качестве основного источника энергии. Выраженное нарушение когнитивных функций приводит к неспособности самостоятельно контролировать уровень гликемии, увеличивая риск развития гипогликемии, в то время как рецидивирующая гипогликемия может привести к нейродегенерации, способствуя развитию деменции и снижению когнитивных функций [54].

Так, нарушение когнитивных функций в результате гипогликемии зафиксировано с помощью набора нейрокогнитивных тестов: средний балл в тесте, измеряющем скорость психомоторных реакций, составил $48,7 \pm 9,8$ в группе пациентов с гипогликемией против $56,6 \pm 12,0$ у пациентов с эугликемией, т.е. зафиксировано изменение на -7,9 балла (95% ДИ -10,9, -4,9; $p < 0,0001$). Кроме того, эпизод гипогликемии снизил общий когнитивный показатель на -0,7 (95% ДИ -0,9, -0,6; $p < 0,0001$) [55].

Эпизод гипогликемии может сопровождаться симптоматикой, характерной для инсульта. Согласно современным клиническим рекомендациям, определение уровня глюкозы на догоспитальном и госпитальном этапах оказания помощи является обязательным к выполнению исследованием

у пациентов с подозрением на нарушение мозгового кровообращения. При подтверждении гипогликемии внутривенное введение глюкозы может устранить неврологический дефицит [40].

Интересно исследование 2023 года, целью которого была оценка перфузии сетчатки и состояния ее сосудов с помощью оптической когерентной томографической ангиографии до, во время и после эпизода гипогликемии у лиц с сахарным диабетом. Статистически значимое снижение показателей сосудистой перфузии наблюдалось при гипогликемии как у пациентов без диабетической ретинопатии (от $33,54 \pm 2,79$ до $31,71 \pm 3,77$; $p = 0,007$), так и в случаях диагностированной диабетической ретинопатии (от $31,08 \pm 4,38$ до $29,46 \pm 4,46$; $p = 0,004$) [51].

ВЫВОДЫ

Гипогликемия является серьезным осложнением лечения СД2 и может как препятствовать в дальнейшем достижению компенсации углеводного обмена, так и привести к неблагоприятным исходам, особенно у пожилых пациентов. В условиях широкого распространения в качестве сахароснижающей терапии у больных СД2 препаратов сульфонилмочевины и инсулина необходимо учитывать факторы риска развития гипогликемии и выбирать цели гликемического контроля индивидуально у каждого пациента пожилого возраста.

Информация о вкладе авторов в написание статьи. С.В. Булгакова — идея и дизайн статьи, редактирование статьи. П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев, Е.В. Тренева — анализ данных и написание статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // Сахарный диабет. 2020;23(2S):4–102. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.U., et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. Diabetes mellitus. 2020;23(2S):4–102. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14344/DM12507>
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [published correction appears in Diabetes Res Clin Pract. 2023 Oct;204:110945]. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск // Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.U. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I.,

- Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Diabetes mellitus. 2019;22(1S1):1–144 (in Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
4. Ахундова Х.Р., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Гериатрические аспекты сахарного диабета // Российский журнал гериатрической медицины. –2020.–№3–С. 250–259. [Akhundova K.R., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Geriatric aspects of diabetes mellitus. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(3):250–259. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-3-2020-250-259>
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет — 2023. –№26(2) — С. 104–123. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Diabetes mellitus. 2023;26(2):104–123. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM13035>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. — 2018. — Т.21. — №3. — С.144–159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes mellitus. 2018;21(3):144–159. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM9686>
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [published correction appears in Lancet 1999 Aug 14;354(9178):602]. Lancet.1998;352(9131):837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [published correction appears in Diabetes Care. 2015 Feb;36(2):490]. Diabetes Care.2012;35(6):1364–1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
11. Ткачева О.Н., Тутельян В.А., Шестопалов А.Е., и др. Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста // Клинические рекомендации. Российский журнал гериатрической медицины. –2021–№1(5)–с.15–34. [Tkacheva O.N., Tutelyan V.A., Shestopalov A.E., et al. Nutritional insufficiency (malnutrition) in older adults. Clinical recommendations. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;(1):15–34. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-15-34>
12. Вербовая Н.И., Долгих Ю.А., Вербовой А.Ф., Галкин Р.А. Микрососудистые осложнения сахарного диабета (лекция) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019.–Т8–№ 4.–С. 44–54. [Verbovaya N.I., Dolgikh Yu.A., Verbovoy A.F., Galkin R.A. Microvascular complications of diabetes mellitus (lecture). Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2019; 8(4):44–54.(in Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-14006>
13. Haneda M, Morikawa A. Which hypoglycaemic agents to use in type 2 diabetic subjects with CKD and how?. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):338–341. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn616>
14. Weir MA, Gomes T, Mamdani M, et al. Impaired renal function modifies the risk of severe hypoglycaemia among users of insulin but not glyburide: a population-based nested case-control study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1888–1894. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq649>
15. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010;340:b5444. Published 2010 Jan 8. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5444>
16. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med. 2010;363(15):1410–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003795>
17. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, et al. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(5):2240–2247. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2828>
18. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1028] [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Sep 3;361(10):1024–5]. N Engl J Med. 2009;360(2):129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
19. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К., и др. Клинические рекомендации «Старческая астенция» // Российский журнал гериатрической медицины — 2020. — №1 — С. 11–46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., et al. Clinical guidelines frailty. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2020;(1):11–46. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2020-115-130>
20. Меркушева Л.И., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. Старение почки. Взгляд гериатра // Российский журнал гериатрической медицины —2021–№1(5)–с.76–81. [Merkusheva L.I., Runikhina N.K., Tkacheva O.N. Kidney aging. Geriatric view. Russian Journal of Geriatric Medicine. 2021;(1):76–81. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2021-76-81>
21. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(12):711–722. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.170>
22. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the action to control cardiovascular risk in diabetes-memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial. Diabetes Care. 2009;32(2):221–226. <https://doi.org/10.2337/dc08-1153>
23. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. Diabetes Care. 2012;35(4):787–793. <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
24. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. Diabetologia. 2009;52(11):2328–2336. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7>
25. Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Мищенко Н.К. Роль почек в гомеостазе глюкозы // Проблемы Эндокринологии — 2017. № 63(6). — С. 385–391. [Mkrtyumyan A.M., Markova T.N., Mishchenko N.K. The role of the kidneys in glucose homeostasis. Problems of Endocrinology. 2017;63(6):385–391(In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/probl2017636385-391>
26. Wright EM, Hirayama BA, Loo DF. Active sugar transport in health and disease. J Intern Med. 2007;261(1):32–43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x>
27. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. PLoS One. 2015;10(6):e0126427. Published 2015 Jun 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126427>

28. Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol.* 2010;31(1):32–43. <https://doi.org/10.1016/j.yfme.2009.10.006>
29. McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia.* 2018;61(4):743–750. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4548-8>
30. Sherwin RS. Bringing Light to the Dark Side of Insulin. *Diabetes.* 2008;57(9):2259–2268. <https://doi.org/10.2337/db08-9023>
31. Stanley S, Moheet A, Seaquist ER. Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocr Rev.* 2019;40(3):768–788. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00226>
32. Bradley C, Eschwege E, de Pablos-Velasco P, et al. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(2):267–276. <https://doi.org/10.2337/dc16-2655>
33. Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol.* 2018;55(12):9075–9088. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1044-6>
34. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2015;6(7):912–926. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>
35. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia.* 2021;64(5):971–977. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05369-0>
36. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(1):64–68. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.013>
37. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB. Risk factors for hypoglycemia-related hospitalization in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Clin Ther.* 2011;33(11):1781–1791. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.020>
38. Languren G, Montiel T, Ramírez-Lugo L, et al. Recurrent moderate hypoglycemia exacerbates oxidative damage and neuronal death leading to cognitive dysfunction after the hypoglycemic coma. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;39(5):808–821. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733640>
39. Dimitriadis GD, Maratou E, Kountouri A, Board M, Lambadiari V. Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach. *Nutrients.* 2021;13(1):159. Published 2021 Jan 6. <https://doi.org/10.3390/nu13010159>
40. Антонова К.В., Лагода О.В., Танашян М.М. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа — церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты // Сахарный диабет — 2022. — №25(3). — С. 288–298. [Antonova K.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. Hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients — cerebral, cognitive, psychosocial and clinical aspects. *Diabetes mellitus.* 2022;25(3):288–298. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM12840>
41. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch.* 2020;472(9):1273–1298. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02417-x>
42. Булгакова С.В., Курмаев Д.П., Тренева Е.В., и др. Саркопения у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа: факторы риска // Аспирантский вестник Поволжья — 2023. — №23(2). — С. 66–73. [Bulgakova SV, Kurmaev DP, Trenева EV, et al. Sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes: Risk factors. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya.* 2023;23(2):66–73 (In Russ.)] <https://doi.org/10.55531/2072-2354.2023.23.2.66-73>
43. Yoon JW, Ha YC, Kim KM, et al. Hyperglycemia Is Associated with Impaired Muscle Quality in Older Men with Diabetes: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Diabetes Metab J.* 2016;40(2):140–146. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.2.140>
44. Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, et al. Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2019;8(3):319. Published 2019 Mar 6. <https://doi.org/10.3390/jcm8030319>
45. Chen DS, Zhu YQ, Ni WJ, et al. Hand grip strength is inversely associated with total daily insulin dose requirement in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *PeerJ.* 2023;11:e15761. Published 2023 Jul 20. <https://doi.org/10.7717/peerj.15761>
46. Yun JS, Park YM, Han K, Cha SA, Ahn YB, Ko SH. Association between BMI and risk of severe hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019;45(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.03.006>
47. Yun JS, Ko SH. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* 2016;40(6):423–432. <https://doi.org/10.4093/dmj.2016.40.6.423>
48. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, Abe M, Tokita S. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9(4):925–936. <https://doi.org/10.1111/jdi.12778>
49. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(12):2342–2356. <https://doi.org/10.1111/jgs.12035>
50. Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:571568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.571568>
51. González-Saldivar G, González-González JG, Chow DR, et al. Retinal Microvascular Density and Perfusion during an Insulin-Induced Hypoglycemia Episode: A Warning Call. *Int J Clin Pract.* 2023;2023:9928582. Published 2023 Oct 16. <https://doi.org/10.1155/2023/9928582>
52. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарный диабет. — 2012. — №15(4). — С. 25–30. [Laptev D.N., Shmushkovich I.A. Arrhythmogenic effects of hypoglycemia. *Diabetes mellitus.* 2012;15(4):25–30. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5975>
53. Li G, Zhong S, Wang X, Zhuge F. Association of hypoglycaemia with the risks of arrhythmia and mortality in individuals with diabetes — a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1222409. Published 2023 Aug 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1222409>
54. Heller SR, Peyrot M, Oates SK, Taylor AD. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001194. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001194>
55. Nilsson M, Jensen N, Gejl M, et al. Experimental non-severe hypoglycaemia substantially impairs cognitive function in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia.* 2019;62(10):1948–1958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4964-4>