

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ И КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

УДК: 612.352.121+616.89-008.46/47:616.379-008.64-053.9

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

*Автор, ответственный за переписку

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Резюме

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из самых распространенных хронических неинфекционных заболеваний, причем темпы роста данной патологии опережают прогнозируемые. СД2 — возраст-ассоциированное заболевание, чаще встречающееся среди пациентов пожилого и старческого возраста, количество которых также увеличивается как в абсолютном показателе, так и относительно других возрастных групп. Несмотря на достижения в лечении СД2 и широкий выбор сахароснижающих препаратов, осложнения данного заболевания, прежде всего микро- и макрососудистые, по-прежнему остаются проблемой здравоохранения. Известно также, что СД2 является фактором риска развития деменции. Кроме этого, до сих пор остается высокой частота гипогликемии — осложнения приема сахароснижающей терапии пациентами с сахарным диабетом (СД), потенциально опасного для пожилых пациентов сердечно-сосудистыми катастрофами и усугублением когнитивных нарушений, так как глюкоза является основным энергетическим субстратом для нервной системы. Понимание степени влияния гипогликемии на развитие деменции у пожилых пациентов и механизмов взаимосвязи этих событий, что рассматривается в данном обзоре, в дальнейшем может помочь в разработке стратегии профилактики и минимизации рисков.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; пожилые пациенты; когнитивные нарушения; деменция; болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Булгакова С.В., Мерзлова П.Я., Курмаев Д.П., Тренева Е.В. Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2024; 2 (18): 108–116. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

CORRELATION OF HYPOGLYCEMIA AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN OLDER PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

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

*Corresponding author

Samara State Medical University, Samara, Russia

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common chronic non-communicable diseases, and the rate of increase is higher than predicted. This is an age-associated disease that is more common among older patients, whose proportion is also increasing in both absolute and relative age groups. Despite advances in the treatment of T2DM and a wide range of hypoglycemic drugs, complications of this disease, primarily micro- and macrovascular, remain a public health problem. It is also known that T2DM is a risk factor for the development of dementia. Furthermore, there remains a significant prevalence of hypoglycemia among patients with T2DM who are undergoing hypoglycemic therapy. This poses a potential threat to older patients, increasing their risk for cardiovascular events and exacerbating cognitive impairments, because glucose is the primary energy substrate for the nervous system. Understanding the impact of hypoglycemia on the development of dementia in older patients and how these events interact, as discussed in this review, can further assist in developing prevention and risk minimization strategies.

Keywords: diabetes mellitus type 2; hypoglycemia; older patients; cognitive impairment; dementia; Alzheimer's disease.

For citation: Bulgakova S.V., Merzlova P. Ya., Kurmaev D.P., Treneva E.V. Correlation of Hypoglycemia and Cognitive Impairment in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2024; 2 (18): 108–116. DOI: 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни и снижению рождаемости, следствием чего является старение населения планеты. Согласно

актуальным данным ООН, к 2050 году ожидаемая средняя продолжительность жизни составит 77,2 года, а доля населения в возрасте 65 лет и старше увеличится до шестой части мировой популяции. Прогнозируется, что за период с 2020 по 2050

год численность населения в возрасте 80 лет и старше вырастет втрое и достигнет 426 млн человек. В докладе ООН подчеркивается необходимость модификации системы здравоохранения и социальной защиты для обеспечения нормальной жизнедеятельности этой растущей возрастной группы населения [1].

Прогрессирующее старение населения неизбежно приводит к увеличению количества полиморбидных пациентов, то есть пациентов, страдающих несколькими параллельно протекающими хроническими неинфекционными заболеваниями [2]. Одним из таких возраст-ассоциированных заболеваний является сахарный диабет 2 типа (СД2) — нарушение углеводного обмена в результате инсулинорезистентности и/или нарушения секреции инсулина, характеризующееся стойкой гипергликемией, что приводит к поражению различных органов и развитию системных осложнений [3]. Распространенность сахарного диабета неуклонно растет. Согласно данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation), во всем мире количество пациентов с СД в возрасте 20–79 лет составляет 537 млн, что опережает расчетную скорость прироста на 10–12 лет. К 2045 году предполагается примерно двукратное (на 46%) увеличение числа больных СД — до 783 млн человек [4].

По статистике Федерального регистра сахарного диабета, в РФ общая численность пациентов с СД на 01.01.2023 г., состоящих на диспансерном учете, составила 4 962 762 человек (3,31% населения РФ), из них: СД1 — 5,58% (277,1 тыс.), СД2 — 92,33% (4,58 млн), другие типы СД — 2,08% (103 тыс.) [5]. По состоянию на 2017 год, в РФ общее число пациентов старше 65 лет с СД 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.); СД2 — 2 271 500 — 54,7% всех пациентов с СД, 24% мужчин (536 тыс.) и 76% женщин (1,735 млн) [6]. Таким образом, приведенные статистические данные подтверждают прогрессирующее увеличение числа больных СД и высокую распространенность СД2 в старших возрастных группах, а в связи с увеличением доли пожилого населения мира также ожидается рост пожилых пациентов с СД2.

Потенциально опасным для жизни осложнением сахароснижающей терапии при лечении СД является гипогликемия. До недавнего времени использовались следующие критерии гипогликемии: уровень гликемии < 2,8 ммоль/л с клинической картиной гипогликемии или < 2,2 ммоль/л, независимо от наличия симптомов [7]. Согласно действующим национальным алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом, у пациента с СД, получающего сахароснижающие препараты, на риск развития гипогликемии указывают показатели глюкозы крови от 3,0 до

< 3,9 ммоль/л. При данных значениях глюкозы требуется предпринимать меры для предупреждения тяжелой гипогликемии. Клинически значимая гипогликемия диагностируется при значении гликемии ниже 3,0 ммоль/л. Легкая гипогликемия может быть купирована пациентом самостоятельно приемом углеводов, а тяжелая гипогликемия характеризуется когнитивными нарушениями и ухудшением общего состояния и требует помощи другого человека или медицинского специалиста [8].

Данные о распространенности гипогликемии достаточно вариабельны. В рандомизированных контролируемых исследованиях частота развития тяжелой гипогликемии варьировала от 0,7 до 12 случаев на 100 человеко-лет [9]. В возрастной группе от 60 до 69 лет гипогликемические состояния испытывают более 30%, а в возрасте старше 85 лет — более 50% пациентов [10]. Наибольшую опасность гипогликемия представляет для пожилых пациентов, так как увеличивает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов — ведущей причины инвалидизации и смертности пожилых пациентов с СД2 [5, 11].

Ряд крупных зарубежных исследований продемонстрировал, что интенсивный гликемический контроль не только не приводит к существенному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, но и приводит к увеличению частоты эпизодов тяжелой гипогликемии, что в свою очередь способствует увеличению вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин. Крупнейшее исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) было досрочно прекращено, так как среди пациентов группы интенсивного гликемического контроля отмечено увеличение смертности от ССЗ на 22% по сравнению с группой традиционного контроля гликемии. Также в когорте пациентов, получавших интенсивное лечение, выявлена более высокая частота эпизодов тяжелой гипогликемии (16,2% против 5,1% в течение 3,5 года). Результаты исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial) показали большее число случаев гипогликемии в группе интенсивного лечения по сравнению с группой традиционного лечения (2,7% против 1,5% в течение 5 лет) [12, 13].

С увеличением возраста ухудшению гликемического контроля и повышению гликемии при СД2 способствуют уменьшение массы бета-клеток поджелудочной железы, снижение ее функционального резерва и чувствительности к инкретинам. Кроме того, на пострецепторном уровне снижается чувствительность тканей к инсулину [10]. Перечисленные факторы зачастую приводят к интенсификации сахароснижающей терапии у пожилых пациентов. Однако стоит учитывать, что от класса сахароснижающего препарата зависит вероятность и частота возникновения гипогликемии.

При получении инсулинотерапии распространенность легких и/или умеренных эпизодов гипогликемии составила 52%, а заболеваемость — 23 случая на человека в год; для тяжелых гипогликемических событий зафиксирована распространенность 21%, а частота — 1 случай в год. На фоне приема производных сульфонилмочевины легкие и умеренные эпизоды гипогликемии отмечены в 33%, частота — 1,92 события в год, распространенность тяжелой гипогликемии составила 5%, а частота — 0,01 случая в год [14]. Более 43% пациентов получают препараты класса сульфонилмочевины в комбинации с другими препаратами или в качестве монотерапии, стоит также отметить, что применение данного класса сахароснижающей терапии более распространено среди пациентов старше 65 лет. Наряду с этим данная возрастная группа пациентов реже получает новые классы сахароснижающих препаратов (иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1), чем более молодые пациенты. Количество пациентов с СД2, получающих инсулин в качестве монотерапии, составило 6,7%, а в комбинациях с сахароснижающими препаратами — 11,6%, данный показатель с течением времени остается достаточно стабильным [5, 15]. В связи с достаточно высокой распространенностью гипогликемии и ее неблагоприятными последствиями, особенно для пожилых пациентов, подчеркивается важность достижения индивидуальных показателей углеводного обмена, зависящих от возраста, наличия АССЗ и факторов риска тяжелой гипогликемии [3].

Важной составляющей адекватной жизнедеятельности является когнитивная функция — совокупность сложнейших реакций головного мозга, обеспечивающих процессы рационального познания и взаимодействия с окружающим миром. С увеличением доли пожилого населения растет и количество пациентов с деменцией — длительным необратимым снижением когнитивных функций, что приводит к дезадаптации и функциональной зависимости [16]. В случае снижения интеллекта при сохранности функциональной независимости у пациента диагностируются умеренные, или недементные, когнитивные нарушения, наличие которых является фактором риска развития деменции в дальнейшем [17]. В настоящее время стандартизированная по возрасту распространенность деменции в большинстве стран составляет 5–7% [18]. Согласно данным российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ, когнитивные нарушения среди участников в возрасте 65 лет и старше были выявлены у 60,8% обследуемых, а выраженные нарушения — у 19,9% [19].

В структуре причин деменции лидирующую позицию занимает болезнь Альцгеймера (БА), на нее приходится примерно 60–70%, за ней следуют сосудистые когнитивные расстройства (СКР) — 25%, деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — не более 5% и лобно-височная деменция (ЛВД) — менее 1 %

случаев. Однако у пациентов с СД ведущей причиной деменции являются сосудистые расстройства. Метаанализ 28 проспективных наблюдательных исследований показал, что у страдающих СД риск развития деменции, независимо от ее причины, выше на 73% общепопуляционного, при этом риск БА и сосудистых когнитивных расстройств выше на 56% и 127% соответственно [20]. Среди пожилых пациентов с СД деменция диагностируется у 16% в возрасте старше 65 лет и 24% в возрасте старше 75 лет [10].

В настоящее время в клинической практике большее внимание уделяется микро- и макрососудистым осложнениям СД. Гораздо реже обсуждается тот факт, что СД является фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции [17]. Центральная нервная система является органом-мишенью для гипергликемии, которая в результате окислительного стресса и повышения образования потенциально нейротоксичных продуктов гликозилирования приводит к развитию или прогрессированию деменции и депрессии у лиц пожилого возраста [10, 17]. Гипогликемия не менее опасна для головного мозга, так как приводит к дегенерации нейронов, в особенности ассоциативных зон коры, отвечающих за сложнейшие функции нервной системы и наиболее чувствительных к различным нарушениям гомеостаза. Негативное влияние гипогликемии на центральную нервную систему подтверждается развитием в условиях снижения гликемии ряда нейрогликопенических симптомов [11, 21].

Исследования демонстрируют, что среди пожилых пациентов с СД гипогликемия увеличивает риск развития когнитивных нарушений в два раза по сравнению с группой пациентов без эпизодов гипогликемии (34,4% против 17,6%; ОР 2,1; 95% ДИ 1,0–4,4; $P < 0,001$) [22], особенно рецидивирующая гипогликемия [17, 22]. Аналогично пожилые люди с деменцией и СД имели больший риск возникновения в последующем эпизода гипогликемии по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений (14,2% против 6,3%; ОР 3,1; 95% ДИ 1,5–6,6; $P < 0,001$) [22]. Функциональная зависимость, являющаяся следствием деменции, препятствует компенсации углеводного обмена. Несмотря на наличие исследований, результаты которых подтверждают взаимосвязь гипогликемии и развития деменции, причинно-следственная связь остается неясной [21]. В данном обзоре мы изучим имеющиеся данные о механизмах взаимосвязи гипогликемии и когнитивных нарушений и рассмотрим возможные пути профилактики деменции как исхода эпизодов гипогликемии.

ВЛИЯНИЕ ГИПОГЛИКЕМИИ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Известно, что глюкоза является основным энергетическим субстратом для головного мозга. Однако

головной мозг не способен к самостоятельной продукции глюкозы, его функциональная активность зависит от непрерывного транспорта глюкозы из кровеносного русла через гематоэнцефалический барьер посредством облегченного транспорта при участии переносчика глюкозы GLUT-1 [23, 24]. Количество поступающей в головной мозг глюкозы контролируется глюкозочувствительными рецепторами вентромедиальных ядер гипоталамуса, каротидного синуса, кишечного тракта и системы портальной вены. В качестве альтернативного источника энергии головной мозг может кратковременно использовать кетоновые тела, но его доступ к другим энергетическим субстратам ограничен, поэтому головной мозг уязвим для дефицита глюкозы. В условиях гипогликемии не поддерживается диффузионный градиент глюкозы, ее поступление в головной мозг прекращается, и развивается нейрогликопения. Порогом поступления глюкозы в головной мозг считается показатель не менее 2,1 ммоль/л. Как правило, однократный эпизод гипогликемии не вызывает стойкий когнитивный дефицит, хотя клинически может напоминать другие острые неврологические заболевания. Этот синдром называется гипогликемической энцефалопатией [23–25].

Ряд исследований показал, что наиболее чувствительными к гипогликемии областями центральной нервной системы являются кора головного мозга, гиппокамп, таламус и гипоталамус. Стоит отметить, что эти результаты были получены в случаях событий тяжелой гипогликемии, иногда в контексте длительной гипогликемической комы, которая в итоге приводила к смерти пациентов [26]. Окислительное фосфорилирование является основным источником энергии в виде АТФ, которая необходима для обеспечения метаболизма в нейронах. В цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) образуются доноры электронов НАДН и ФАДН₂, доставляющие электроны в электрон-транспортную цепь митохондрий, что создает протонный градиент через митохондриальную мембрану, который стимулирует выработку АТФ с помощью АТФ-синтазы. Эпизод гипогликемии нарушает функцию цепи переноса электронов в митохондриях. Длительная гипогликемия усугубляет описанные нарушения митохондриальной дыхательной цепи в гиппокампе на животных моделях. Ограничение процесса окислительного фосфорилирования, вызванное гипогликемией, приводит к увеличению продукции свободных радикалов. Таким образом, гипогликемия приводит к нарушению митохондриального дыхания и увеличению выработки свободных радикалов, имеющих значение в повреждении головного мозга [24]. Повторные эпизоды гипогликемии способствуют усугублению церебрального повреждения, которое отмечается в теменной коре головного мозга, полосатом теле и особенно в гиппокампе. Эти

изменения проявляются дефицитом пространственной и контекстной памяти [25].

Помимо негативного воздействия на центральную нервную систему, эпизоды гипогликемии также приводят к нарушениям в периферической нервной системе. Исследования на животных выявили, что вследствие гипогликемии наблюдается дегенерация аксонов, демиелинизация и микрососудистые изменения. Также сообщалось о связи у пациентов с СД2 повторных эпизодов гипогликемии и дистальной сенсомоторной полинейропатии [26].

Эпизод гипогликемии запускает каскад адаптивных реакций, направленных на повышение уровня глюкозы в крови. В результате паракринных реакций между клетками островков Лангерганса альфа-клетки вырабатывают глюкагон — контринсулярный гормон, повышающий уровень гликемии в результате активации распада гликогена в печени. Еще одним реактивным ответом на гипогликемию является активация симпатoadреналовой системы, заключающаяся в выбросе адреналина, который также стимулирует гликогенолиз и снижает потребление глюкозы тканями организма [27].

Следствием повышения продукции катехоламинов в условиях гипогликемии является возникновение адренергических симптомов, благодаря которым пациент распознает снижение у него гликемии и предпринимает меры по купированию данного состояния. Однако механизм активации симпатoadреналовой системы чувствителен к рецидивирующим эпизодам гипогликемии, которые снижают порог глюкозы для выброса адреналина. В результате замедляется развитие контррегуляторного ответа и нарушается распознавание гипогликемии, что приводит к повышению риска развития тяжелого гипогликемического состояния [25, 27]. Нераспознаваемая гипогликемия характеризуется неспособностью ощущать снижение уровня глюкозы и развитием нейрогликопии раньше адренергической симптоматики. Нарушение распознавания гипогликемии отмечается у 17,01% больных СД2 (13,27–20,75%; ОР 3,25; 95% ДИ; $P < 0,00001$) [28], данное состояние повышает риск развития тяжелой гипогликемии в 17 раз у пациентов с СД2 [25]. Данная «вегетативная недостаточность, связанная с гипогликемией», не имеет тесных взаимосвязей с автономной диабетической нейропатией и носит скорее функциональный характер. Дефекты контррегуляторного ответа на гипогликемию обратимы, для чего необходимо тщательно избегать повторных ее эпизодов [27].

СВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ И ДЕМЕНЦИИ

Результаты систематического обзора, включавшего 10 когортных исследований с общим числом участников более 1,4 млн из стран Европы, Азии и Северной Америки, показал, что эпизоды

гипогликемии связаны со статистически значимым риском развития деменции по сравнению с пациентами без гипогликемии в анамнезе (ОР 1,44; 95% ДИ 1,26–1,65; $P < 0,00004$). В рассматриваемых исследованиях процент пациентов с эпизодами гипогликемии варьировал от 0,4 до 15,5%, а частота деменции колебалась от 0,9 до 24,6%. Период наблюдения в исследованиях составил от 1 до 13,9 года. Отмечен более высокий риск развития деменции среди пациентов, перенесших 2 или более эпизода гипогликемии (ОР 1,63; 95% ДИ 1,10–1,43; $P = 0,02$), чем у пациентов с однократным случаем гипогликемии (ОР 1,21; 95% ДИ 1,11–1,32; $P < 0,0004$).

Повышенный риск развития деменции определялся в исследованиях, которые включали только пациентов с СД2, а также с СД1 и СД2. Авторы систематического обзора подчеркивают некоторые ограничения исследования. Анализ данных осуществлялся на основе реестров, которым присущи систематические ошибки, например при вводе данных. Также были неизвестны другие факторы риска гипогликемии и деменции, которые могли быть у ряда пациентов. Исследование не объясняет причинно-следственные связи ассоциации гипогликемии и когнитивных нарушений [29]. Метаанализ 9 исследований также выявил связь повышения риска развития деменции в результате гипогликемии (ОР 1,50; 95% ДИ 1,29–1,74) [30]. В исследовании среди 53 тыс. британских пациентов старше 65 лет с СД2 без предшествовавшей деменции даже однократный эпизод гипогликемии был связан с повышением риска развития деменции в последующем на 27% (ОР 1,27; 95% ДИ 1,06–1,54). Модель исследования была скорректирована с учетом других predisposing факторов риска развития деменции. Риск повышался с увеличением числа эпизодов гипогликемии: один эпизод (ОР 1,26; 95% ДИ 1,03–1,54); два или более эпизодов (ОР 1,50; 95% ДИ 1,09–2,08) [31]. В другом систематическом обзоре 7 исследований выявлено повышение риска деменции на 54% у пациентов с СД2, перенесших гипогликемию, также отмечена прямая зависимость увеличения риска деменции от количества эпизодов гипогликемии [32]. Исследование, включавшее 96 пациентов с СД2, среди которых у 45,8% наблюдалась гипогликемия, показало, что более длительное время нахождения пациента ниже целевого диапазона гликемии коррелировало с худшими показателями в тестах на прохождение маршрута, рисования часов и снижением запоминания ($P < 0,05$) [33].

Метаанализ 6 исследований показал, что инсулинотерапия при СД2 увеличивала риск развития деменции на 21% по сравнению с другими методами лечения или плацебо (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,39), а инсулин имеет наиболее выраженный гипогликемический эффект [34]. Более широкий диапазон колебаний гликированного гемоглобина

(HbA1c), что могло быть косвенно связано с постгипогликемической гипергликемией как компенсаторной реакцией, также приводил к повышенному риску развития деменции (ОР 1,19; 95% ДИ: 1,06–1,32; $P = 0,002$) [35].

Из приведенных выше результатов исследований можно сделать вывод, что гипогликемия, особенно рецидивирующие ее эпизоды, является predisposing фактором развития когнитивных нарушений в последующем. Однако стоит помнить, что большинство исследований не включали другие доказанные факторы и заболевания, связанные с развитием когнитивных нарушений, что ограничивает применение конкретных числовых показателей риска развития деменции вследствие гипогликемии в практической деятельности.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В настоящее время данные о причинно-следственной связи гипогликемии и БА как одной из ведущих причин деменции в пожилом и старческом возрасте достаточно ограничены. Основным звеном патогенеза БА является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида, в результате чего происходит агрегация его нерастворимых фрагментов в патологический белок бета-амилоид, который откладывается в различных структурах головного мозга и обладает нейротоксическим эффектом, что приводит к изменению синаптических связей, повреждению и гибели нейронов и, как следствие, к когнитивному дефициту [16, 36]. Также образуются патологические «нейрофибрилярные сплетения», представляющие собой измененные микротрубочки цитоскелета, которые состоят из гиперфосфорилированного нерастворимого тау-протеина. В норме тау-протеин является компонентом мембраны аксонов и стабилизирует их, а в результате мутаций образуется гиперфосфорилированная его форма, что приводит к нарушению стенки и дальнейшей гибели клетки.

Накоплению аномального тау-протеина в патогенезе БА отводится не меньшее значение, чем накоплению амилоида [16, 37]. Результаты экспериментальных исследований показывают, что снижение поступления глюкозы в головной мозг запускает образование тау-протеина, нарушение синаптической передачи и развитие БА. Однако в данных исследованиях гипогликемия не рассматривается как непосредственная причина снижения доступности глюкозы для головного мозга. Это может быть обусловлено, например, уменьшением экспрессии переносчиков глюкозы GLUT1 и GLUT3 в головном мозге с течением возраста [36, 37]. Нарушение окислительного фосфорилирования, митохондриальная дисфункция и образование свободных радикалов, что в данной статье рассматривалось как результат гипогликемии, также способствуют образованию тау-протеина, накоплению бета-амилоида,

гибели нейронов и развитию БА [21]. Около 10% случаев БА составляют наследственные формы, для которых характерен аутосомно-доминантный тип передачи и более раннее начало. Мутации, обнаруживаемые при этом в генах, кодируют белки пресенилин-1, пресенилин-2 и амилоидный белок-предшественник. Носительство данных генов означает почти 100-процентный риск развития БА. Также часть случаев БА связана с носительством аллеля ε4 гена аполипопротеина Е. При наличии данного полиморфизма риск развития БА увеличивается почти в два раза [16].

Генетическая связь гипогликемии и БА исследовалась методом биоинформатической реконструкции и анализа генных сетей группой ученых из Новосибирска. Полученные результаты продемонстрировали значительное сходство генных сетей гипогликемии и БА. Исследователи подчеркивают гипотетический характер результатов, требующих дальнейшего экспериментального изучения [38]. Ретроспективное обсервационное исследование с участием 550 000 пожилых пациентов с СД2 показало, что гипогликемия увеличивает риск развития когнитивных расстройств в целом (ОР 1,254; 95% ДИ 1,166–1,349; $P < 0,001$) и, в частности, БА (ОР 1,264; 95% ДИ 1,162–1,375; $P < 0,001$), но патогенетические аспекты взаимосвязи этих состояний в данном исследовании не изучались [39].

ГИПОГЛИКЕМИЯ И СОСУДИСТАЯ ДЕМЕНЦИЯ

Одним из ведущих факторов риска развития сосудистых когнитивных расстройств (СКР) является СД. Среди непосредственных причин СКР, интересующих нас в рамках данного обзора, выделяют единичный инсульт важной для когнитивной функции зоны головного мозга (полосатого тела, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария) и мультиинфарктное поражение головного мозга в результате повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу корково-подкорковой локализации [16].

Как уже упоминалось ранее, одним из компонентов контррегуляторного ответа на гипогликемию является активация симпатoadреналовой системы с повышением секреции адреналина и норадреналина, гемодинамические эффекты которых проявляются выраженной вазоконстрикцией, тахикардией и повышением артериального давления [40]. Также гипогликемия влияет на процессы гемостаза, повышая агрегацию тромбоцитов и образование фибриногена, а также снижая NO-опосредованную функцию эндотелия. Исследования показали повышение циркулирующих уровней молекул сосудистой адгезии (маркеров повреждения эндотелиальных клеток), интерлейкина-6 и Р-селектина (маркеров активации

тромбоцитов) вследствие гипогликемии [41]. Одним из определяющих факторов патогенеза ОНМК по ишемическому типу является атеросклероз церебральных артерий. Адгезия тромбоцитов в пораженных атеросклерозом артериях, которые также находятся в состоянии вазоконстрикции в связи с эффектами катехоламинов, играет значительную роль в развитии артериального тромбоза и ишемического инсульта [41, 42]. Таким образом, эпизод гипогликемии инициирует последовательность событий, которые могут приводить к развитию ОНМК по ишемическому типу.

Исследование среди пациентов с СД2 показало, что инсулин-индуцированная гипогликемия (клэмп-тест) повышала адгезию тромбоцитов и концентрацию фибриногена и увеличивала время лизиса фибринового сгустка, на 7-й день после гипогликемического клэмп-теста увеличилась плотность фибриновой сети ($\Delta 1,15 \pm 0,28$ волокон/ мкм^2 $P < 0,01$) [43]. Приведенные результаты подтверждают рассмотренные нарушения гемостаза в результате эпизода гипогликемии.

Клинические исследования демонстрируют связь между гипогликемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании ADVANCE эпизод тяжелой гипогликемии приводил к повышению риска крупных макрососудистых событий (ОР 2,88; 95% ДИ от 1,19–4,19, $P < 0,001$), к которым также относится ишемический инсульт, не приведший к летальному исходу [44]. В ходе метаанализа 19 исследований установлена связь между гипогликемией и макрососудистыми осложнениями (ОР 1,81 95% ДИ 1,70–1,94) [30]. Ограничивает представленные данные тот факт, что оценивалось влияние гипогликемии на развитие макрососудистых событий в целом, а не только ишемического инсульта как предиктора СКР. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) показало взаимосвязь тяжелой гипогликемии с ишемической болезнью сердца (ОР 2,02, 95% ДИ 1,27–3,20) и сердечно-сосудистой смертностью (ОР 1,64, 95% ДИ 1,15–2,34), однако связь гипогликемии с инсультом не была установлена [45].

Согласно результатам обсервационного исследования среди пожилых пациентов с СД2, участники, которые перенесли гипогликемический эпизод, имели повышенный риск развития СКР (ОР 1,286; 95% ДИ 1,110–1,490; $P < 0,001$) [39]. Эпизод тяжелой гипогликемии, приводящий к нейрогликопении, может иметь симптоматику ОНМК, но в ряде случаев неврологический дефицит устраняется парентеральным введением раствора глюкозы [46]. Несмотря на несколько противоречивые данные клинических исследований взаимосвязи гипогликемии и ишемического инсульта, описанные аспекты патогенеза однозначно указывают на активацию свертывающих систем крови, что повышает риск макрососудистых исходов, особенно у пожилых пациентов.

ДЕМЕНЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ

В данном обзоре упоминалась двунаправленная связь гипогликемии и деменции. Диагностированная ранее деменция не способствует достижению целевых значений показателей углеводного обмена на фоне лечения СД, поскольку пациенту с когнитивным дефицитом может быть затруднительно соблюдать режим питания и приема сахароснижающих препаратов и самостоятельно контролировать гликемию, а также предпринимать меры по купированию гипогликемического эпизода, что угрожает развитием тяжелой гипогликемии. Ретроспективное исследование с включением 131 650 пациентов с СД2 (средний возраст 66,9 года) выявило, что среди пациентов с сопутствующей деменцией риск возникновения эпизода гипогликемии был в 2 раза выше, чем у пациентов без когнитивных нарушений (скорректированное ОР 2,25; 95% ДИ 2,22–2,32) [47]. Ретроспективное исследование «случай–контроль» среди взрослых пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию, также подтвердило связь деменции с повышенным риском развития гипогликемии (ОР 1,73; 95% ДИ 1,10–2,72; $P = 0,0175$) [48]. Согласно данным анализа исследования ACCORD (ACCORD-MIND), снижение когнитивных функций у пациентов с СД2 увеличивало риск тяжелой гипогликемии (ОР 1,13; 95% ДИ 1,08–1,18). В исследовании ADVANCE тяжелые когнитивные нарушения (< 24 баллов), определяемые по краткой шкале оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), также приводили к повышенному риску тяжелой гипогликемии (ОР 2,10; 95% ДИ 1,14–3,87) [49, 50]. Метаанализ 5 исследований показал значительно повышенный риск развития гипогликемии у пожилых пациентов с СД2 и деменцией (ОР 1,61; 95% ДИ 1,25–2,06). Ключевые результаты метаанализа демонстрировали повышение риска прогрессирования когнитивных нарушений после перенесенной гипогликемии на 70% и, напротив, повышение вероятности возникновения эпизода гипогликемии на 60% у пожилых людей с деменцией [51]. Приведенные данные подтверждают влияние когнитивных нарушений на развитие гипогликемических событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в обзоре исследования однозначно указывают на гипогликемию как фактор риска развития или прогрессирования когнитивных нарушений, более того, данная взаимосвязь имеет двустороннюю направленность. Но многие патогенетические аспекты деменции от всех причин как последствия гипогликемии остаются неизученными. Понимание взаимосвязи гипогликемии и деменции на клеточном и молекулярном уровнях может поспособствовать разработке профилактических мероприятий данных состояний.

При динамическом наблюдении пожилых пациентов с СД2 необходимо оценивать их когнитивный статус и функциональную независимость, а также определять наличие других факторов риска гипогликемии и, исходя из полученных данных, назначать сахароснижающую терапию и цели гликемического контроля, используя индивидуальный подход.

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.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423). https://population.un.org/wpp/publications/files/wpp2019_highlights.pdf
2. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В., Ефремов Л.И. Основная проблема гериатрии — множественность болезней у пожилого больного // Клиническая геронтология. — 2019. — Т. 25. — № 1–2. — С. 4–9. [Lazebnik L.B., Konev Yu.V., Efremov L.I. The main problem of geriatrics: the multiplicity of diseases in elderly patients. Clinical gerontology. 2019;(1-2):4-9. (In Russ.)] <https://doi.org/10.26347/1607-2499201901-02004-009>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. — 2022. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.U., et al. Diabetes Mellitus 2 type in adults. Clinical guidelines Russian Association of Endocrinologists. 2022. (In Russ.)] https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/cr_dm_ii_ad_2022.pdf
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
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. — Т. 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. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й вып.) // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 1S. — С. 1–112. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1-121. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>

8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (11-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Сахарный диабет. 2023; С. 73–74. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y., et al. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (11th edition). *Diabetes mellitus*. 2023;73-74. (in Russ.)] https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/2023_alg_sum.pdf

9. Беляева Н.Г. Гипогликемия: распространенность и факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях стационарного лечения // РМЖ. — 2020. — № 1. — С. 40–42. [Belyaeva N.G. Hypoglycemia: prevalence and risk factors in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *RMJ*. 2020;1:40-42. (In Russ.)] https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Gipoglikemiya_rasprostranennosty_i_faktory_riska_u_pacientov_s_saharnym_diabetom_2_tipa_v_usloviyah_stacionarnogo_lecheniya/

10. 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>

11. 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>

12. 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>

13. 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>

14. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126427>

15. Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древал А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области // Сахарный диабет. — 2019. — Т. 22. — № 3. — С. 206–216. [Misnikova IV, Kovaleva YA, Isakov MA, Dreval AV. The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):206-216. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM10084>

16. Яхно Н.Н., Ткачева О.Н., Гаврилова С.И. и др. Комплексная междисциплинарная и межведомственная программа профилактики, раннего выявления, диагностики и лечения когнитивных расстройств у лиц пожилого и старческого возраста // Российский журнал гериатрической медицины. — 2022. — №1. — С. 6–16. [Yakhno N.N., Tkacheva O.N., Gavrilova S.I., et al. Comprehensive interdisciplinary and interdepartmental program for prevention, early detection, diagnosis and treatment of cognitive disorders in older and senile

people. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2022;(1):6-16. (In Russ.)] <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2022-6-16>

17. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В. и др. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — № 4. — С. 307–318. [Ostroumova O.D., Surkova E.V., Chikh E.V., et al. Cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus: prevalence, pathogenetic mechanisms, the effect of antidiabetic drugs. *Diabetes mellitus*. 2018;21(4):307-318. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/DM9660>

18. Lopez OL, Kuller LH. Epidemiology of aging and associated cognitive disorders: Prevalence and incidence of Alzheimer's disease and other dementias. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:139-148. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00009-1>

19. Мхитарян Э.А., Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. и др. Распространенность когнитивных нарушений и их ассоциация с социально-экономическими, демографическими и антропометрическими факторами и гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2022. — Т. 14. — № 3. — С. 44–53. [Mkhitarian E.A., Vorobieva N.M., Tkacheva O.N., et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(3):44-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-3-44-53>

20. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):640-650. <https://doi.org/10.1111/jdi.12087>

21. Husain KH, Sarhan SF, AlKhalifa HKAA, et al. Dementia in Diabetes: The Role of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):9846. <https://doi.org/10.3390/ijms24129846>

22. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med*. 2013;173(14):1300-1306. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>

23. Morgan RK, Cortes Y, Murphy L. Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises. *J Small Anim Pract*. 2018;59(11):659-669. <https://doi.org/10.1111/jsap.12911>

24. 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>

25. 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. — Т. 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>

26. Nistor M, Schmidt M, Graul I, et al. A Systematic Review of Neuroprotective Strategies in the Management of Hypoglycemia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):550. <https://doi.org/10.3390/ijms20030550>

27. 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>

28. Alkhatatbeh MJ, Abdalqader NA, Alqudah MAY. Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(5):407-413. <https://doi.org/10.2174/157339981466618080614493>

29. Huang L, Zhu M, Ji J. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million patients. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):31. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00799-9>

30. Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated

With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;12:571568. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.571568>

31.Mehta HB, Mehta V, Goodwin JS. Association of Hypoglycemia With Subsequent Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [published correction appears in *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Apr 23;74(5):750]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(8):1410-1416. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw217>

32.Gómez-Guijarro MD, Álvarez-Bueno C, Saz-Lara A, et al. Association between severe hypoglycaemia and risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023;39(3):e3610. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3610>

33.Dong S, Wang L, Zhao C, et al. Relationship between key continuous glucose monitoring-derived metrics and specific cognitive domains in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Neurol*. 2023;23(4):200. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03242-2>

34.McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2018-000563>

35.Song J, Bai H, Xu H, et al. HbA1c Variability and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022;2022:7706330. <https://doi.org/10.1155/2022/7706330>

36.Ardanaz CG, Ramírez MJ, Solas M. Brain Metabolic Alterations in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3785. <https://doi.org/10.3390/ijms23073785>

37.Lauret E, Li JG, Di Meco A, Praticò D. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model. *Transl Psychiatry*. 2017;7(4):e1020. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.296>

38.Saik OV, Klimontov VV. Hypoglycemia, Vascular Disease and Cognitive Dysfunction in Diabetes: Insights from Text Mining-Based Reconstruction and Bioinformatics Analysis of the Gene Networks. *Int J Mol Sci*. 2021;22(22):12419. <https://doi.org/10.3390/ijms222212419>

39.Kim YG, Park DG, Moon SY, et al. Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J*. 2020;44(1):125-133. <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0260>

40.Klingbeil KD, Koch S, Dave KR. Potential link between post-acute ischemic stroke exposure to hypoglycemia and hemorrhagic transformation. *Int J Stroke*. 2020;15(5):477-483. <https://doi.org/10.1177/1747493017743797>

41.Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, et al. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1431(1):25-34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13872>

42.Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:51-61. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.51>

43.Chow E, Iqbal A, Walkinshaw E, et al. Prolonged Prothrombotic Effects of Antecedent Hypoglycemia in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(12):2625-2633. <https://doi.org/10.2337/dc18-0050>

44.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>

45.Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(4):104-111. <https://doi.org/10.2337/dc17-1669>

46.Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2019 Dec;50(12):e440-e441]. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>

47.Alsharif AA, Wong ICK, Ma T, et al. The association between dementia and the risk of hypoglycaemia events among patients with diabetes mellitus: a propensity-score matched cohort analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1177636. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1177636>

48.Settles J, Kan H, Child CJ, et al. Previously unrecognized risk factors for severe hypoglycaemia requiring emergency medical care in insulin-treated type 2 diabetes: Results from a real-world nested case-control study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(7):1235-1244. <https://doi.org/10.1111/dom.14690>

49.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 Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2009;52(11):2328-2336. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1484-7>

50.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>

51.Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):135-141. <https://doi.org/10.1111/dom.12587>