

Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторинга глюкозы

Климонтон В.В., Циберкин А.И., Фазулина О.Н., Прудникова М.А., Тянь Н.В., Коненков В.И.

ФГБУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии» СО РАМН, Новосибирск
(директор – академик РАМН В.И. Коненков)

Цель. Определить частоту и факторы риска гипогликемий у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа (СД2), получающих инсулин, с использованием непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ).

Материалы и методы. В исследование включены 76 госпитализированных больных СД2 в возрасте от 65 до 79 лет. 36 пациентов получали базальный инсулин, 12 – фиксированные смеси инсулинов, 28 пациентов – базис-болюсную инсулинотерапию. В дополнение к инсулину 44 пациента получали метформин, 14 – глимепирид, 14 – ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа. Мониторинг глюкозы с ретроспективным анализом данных проводили в течение 2 суток. Во время НМГ определяли глюкозу крови глюкометром ежедневно 3 раза в день натощак и 3 раза через 2 ч после еды.

Результаты. Гипогликемии (уровень глюкозы $<3,9$ ммоль/л) зафиксированы у 17 (22%) больных с помощью глюкометра и у 55 (72%) при НМГ. Большинство гипогликемий (72%), выявленных с помощью НМГ, было не распознано больными. У 48 пациентов (63%) наблюдались гипогликемии в ночные часы. Пациенты с гипогликемиями в сравнении с больными без гипогликемий имели меньший средний уровень глюкозы в интерстиции (медиана, 25–75 процентиль: 7,0, 6,4–8,3 и 8,3, 7,4–8,5 ммоль/л, $p=0,01$) и более высокую вариабельность гликемии (2,5, 1,9–3,1 и 1,8, 1,4–2,2 ммоль/л соответственно, $p=0,0008$). Не выявлено различий между данными группами в суточной дозе инсулина, уровне HbA1c и длительности диабета. В модели пошагового дискриминантного анализа возраст, длительность инсулинотерапии, средний уровень и вариабельность гликемии показали ассоциацию с гипогликемией (точность распознавания 97,5%, $p=0,005$).

Заключение. Нераспознанная гипогликемия является частым осложнением инсулинотерапии у пожилых больных СД2. По сравнению с традиционным контролем гликемии, двухдневный НМГ имеет преимущества в выявлении скрытых гипогликемий в данной группе больных. Возраст, длительность инсулинотерапии, средний уровень и вариабельность гликемии ассоциированы с гипогликемическими эпизодами у пожилых больных СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; пожилые; гипогликемии; непрерывное мониторирование гликемии; инсулин

Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring

Klimontov V.V., Tsiberkin A.I., Fazullina O.N., Prudnikova M.A., Tyan N.V., Konenkov V.I.

Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk, Russian Federation

Aims. To determine the incidence and risk factors for hypoglycemia in elderly insulin-treated type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients by means of continuous glucose monitoring (CGM).

Materials and Methods. We observed seventy-six hospitalized patients with T2DM, aged 65 to 79 years. Treatment with basal insulin ($n=36$), premixed insulin ($n=12$) or basal-bolus insulin regimen ($n=28$) was followed by metformin ($n=44$), gliclazide ($n=14$) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors ($n=14$). 2-days CGM with retrospective data analysis was performed in all patients. During CGM, three fasting and three 2-h postprandial finger-prick glucose values were obtained daily with portable glucose meter.

Results. Hypoglycemia (identified as blood glucose <3.9 mmol/l) was registered in 17 (22%) patients by glucose meter and in 55 (72%) patients by CGM. Most of the CGM-registered hypoglycemic events (72%) were not recognized by patients. Nocturnal hypoglycemic events were revealed in 48 subjects (63%). Patients with hypoglycemia had lower interstitial glucose (median, 25–75 percentile: 7.0, 6.4–8.3 vs. 8.3, 7.4–8.5 mmol/l, $p=0.01$) and higher glucose variability (2.5, 1.9–3.1 vs. 1.8, 1.4–2.2 mmol/l, respectively; $p=0.0008$). There was no significant difference between the groups regarding daily insulin dose, HbA1c or T2DM duration. In a model of stepwise discriminant analysis, age, duration of insulin therapy, mean interstitial glucose levels and glycemic variability showed associations with hypoglycemia (accuracy rate 97.5%, $p=0.005$).

Conclusion. The unrecognized hypoglycemia is a common complication in elderly T2DM patients on insulin therapy. Compared to conventional blood glucose monitoring, two-day CGM is superior in detection of asymptomatic hypoglycemia in this patient group. Age, duration of insulin therapy, mean glucose levels and glucose variability were associated with hypoglycemic events in elderly patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; elderly; hypoglycemia; continuous glucose monitoring; insulin

DOI: 10.14341/DM2014175-80

Гипогликемия – один из главных барьеров в достижении оптимального контроля сахарного диабета 2 типа (СД2) [1]. Особую проблему гипогликемия представляет для лиц пожилого возраста вследствие высокого сердечно-сосудистого риска [2]. Разработка систем непрерывного мониторинга глюкозы (CGMS) предоставила новые возможности для верификации гипогликемических состояний [3]. Однако специальных исследований, посвященных верификации гипогликемий с использованием CGMS, у пациентов пожилого возраста не проводилось. В связи с этим, целью нашей работы стало определение частоты и факторов риска гипогликемий при непрерывном мониторинговании глюкозы (НМГ) у пожилых больных СД2, получающих инсулин.

Материалы и методы

В исследование включено 76 госпитализированных больных СД2, 71 женщина и 5 мужчин, в возрасте от 65 до 79 лет (медиана 71 год). Длительность заболевания с момента постановки диагноза составила от 2 до 39 лет (медиана 14 лет), длительность инсулинотерапии – от 0,5 до 29 лет (медиана 6 лет). Избыточная масса тела зафиксирована у 14 больных, ожирение – у 55. Ишемическая болезнь сердца диагностирована у 46 пациентов (у 11 инфаркт миокарда в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1–3-го функционального класса по NYHA – у 42, хроническая болезнь почек (ХБП) 2–3-й ст. – у 35. Анамнестические указания на ранее перенесенные гипогликемии имелись у 20 больных. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) варьировал от 5,3 до 10,2% (медиана 7,6%).

36 пациентов получали базальный инсулин, 12 – фиксированные смеси инсулинов, 28 пациентов – базис-болюсную инсулинотерапию. Пролонгированные препараты были представлены инсулином гларгин (22 человека), детемир (5), инсулинами НПХ (49). Препараты инсулина короткого действия получали 12 больных, ультракороткие аналоги – 16. Суточная доза инсулина варьировала от 0,11 до 1,19 ЕД/кг (медиана 0,51 ЕД/кг). В дополнение к препаратам инсулина, 44 пациента получали метформин, 14 – глимепирид, 8 – саксаглиптин, 6 – вилдаглиптин.

У всех обследованных пациентов осуществляли НМГ в среднем в течение двух суток на аппарате Medtronic MiniMed CGMS System Gold. Оценивали следующие параметры: средний уровень глюкозы, вариабельность уровня глюкозы (ВГ, определялась как стандартное отклонение от средних значений), наличие и продолжительность эпизодов гипогликемии. Гипогликемией считали содержание глюкозы <3,9 ммоль/л, в соответствии с рекомендациями экспертов Американского общества эндокринологов и Американской диабетической ассоциации [4, 5]. Во время мониторинга осуществлялся контроль гликемии глюкометром One Touch Ultra перед основными приемами пищи и через 2 ч после еды (6 раз в день). Пациенты вели дневник самоконтроля

с фиксацией количества съеденной пищи, доз инсулина и субъективных симптомов.

Протокол одобрен локальным этическим комитетом. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка проведена с помощью программы STATISTICA 10. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью ANOVA Краскала-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. Сравнение частот бинарных признаков проводили с помощью критерия χ^2 (в двух несвязанных группах) или с помощью точного критерия Фишера (в трех и более несвязанных группах). Взаимосвязь признаков изучена с помощью рангового корреляционного анализа и пошагового дискриминантного анализа. Данные представлены как медианы (25-й; 75-й процентиля).

Результаты

Уровни глюкозы, измеренные глюкометром и CGMS, показали сильную коррелятивную взаимосвязь ($r=0,84$, $p<0,0001$). Гипогликемические состояния (концентрация глюкозы <3,9 ммоль/л) зафиксированы у 17 (22%) пациентов при ежедневном 6-кратном контроле гликемии глюкометром и у 55 (72%) по результатам двухдневного НМГ. Таким образом, частота гипогликемии при НМГ оказалась в 3,3 раза выше по сравнению с данными глюкометра. Большинство гипогликемий (72%), выявленных с помощью НМГ, не распознавались больными. У 48 пациентов (63%) наблюдались гипогликемии в ночные часы. Тяжелых гипогликемий во время исследования не зафиксировано.

Как видно из табл. 1, больные с гипогликемиями, выявленными с помощью НМГ, не отличались от остальных обследованных по индексу массы тела (ИМТ), длительности СД, суточной дозе инсулина и уровню HbA_{1c}. Прослеживалась тенденция к большей длительности инсулинотерапии у больных с гипогликемиями.

Средний уровень глюкозы во время НМГ, а также средний уровень глюкозы в ночные часы оказался на 1,3 ммоль/л ниже в группе пациентов с эпизодами гипогликемий (табл. 2). Напротив, ВГ в этой группе оказалась достоверно выше. Длительность гипогликемических эпизодов прямо коррелировала с ВГ ($r=0,41$, $p=0,0002$)

Таблица 1

Клиническая характеристика больных СД2 в зависимости от наличия эпизодов гипогликемии во время НМГ			
Признак	Гипогликемия зафиксирована (n=55)	Гипогликемия не зафиксирована (n=21)	p
ИМТ, кг/м ²	34,3 (29,4; 37,6)	33,2 (29,2; 37)	0,85
Длительность СД, годы	13 (10; 21)	14 (10; 22)	0,97
Длительность инсулинотерапии, годы	6 (4; 9)	4 (3; 7)	0,2
Суточная доза инсулина, ЕД/кг	0,51 (0,30; 0,57)	0,52 (0,37; 0,71)	0,82
HbA _{1c} , %	7,7 (6,9; 9,1)	7,7 (6,8; 8,2)	0,38

Таблица 2

Показатели НМГ у больных с наличием и отсутствием эпизодов гипогликемии			
Признак	Гипогликемия зафиксирована (n=55)	Гипогликемия не зафиксирована (n=21)	p
Число определений, n	547 (509; 802)	543 (471; 793)	0,53
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,0 (6,4; 8,3)	8,3 (7,4; 8,5)	0,01
Средний уровень глюкозы в ночные часы, ммоль/л	5,5 (4,7; 6,3)	6,8 (6,3; 7,6)	0,0003
ВГ, ммоль/л	2,5 (1,9; 3,1)	1,8 (1,4; 2,2)	0,0008

и обратно – со средним уровнем глюкозы, измеренным с помощью CGMS ($r=-0,31$, $p=0,006$). Связи между длительностью эпизодов гипогликемии и уровнем HbA_{1c} не установлено ($r=0,07$, $p=0,55$).

Гипогликемии зафиксированы у 22(79%) больных на базис-болюсной инсулинотерапии, у 25 (69%) – на терапии базальным инсулином и у 8 (67%) пациентов, получающих фиксированные смеси инсулинов (различие между тремя группами недостоверно; $p=0,64$). У больных, получавших гларгин (в составе базис-болюсного режима – 15 пациентов, в базальном режиме – 7), зафиксированы тенденции к меньшей длительности гипогликемических состояний и к более высокому минимальному уровню глюкозы в ночные часы по сравнению с пациентами на НРН-инсулинах (табл. 3). Не выявлено различий в параметрах НМГ между больными, получающими и не получающими метформин, глимепирид и ингибиторы дипептидилпептидазы IV типа.

В модели пошагового дискриминантного анализа изучено влияние возраста, ИМТ, длительности СД, выраженности ХСН, ХБП, наличия гипогликемий в анамнезе, длительности инсулинотерапии, суточной дозы инсулина, режима инсулинотерапии, типа пролонгированного инсулина и уровня HbA_{1c} на риск возникновения

Таблица 3

Клинические параметры и показатели НМГ у больных СД2, получавших инсулин гларгин и НРН-инсулины			
Параметр	Гларгин (n=22)	НРН-инсулины (n=37)	p
Возраст, годы	68,5 (66; 72)	72 (68; 74,5)	0,05
Длительность СД, годы	12,5 (9; 15)	15 (10; 25)	0,24
Длительность инсулинотерапии, годы	6 (2; 11)	6 (3; 8,5)	0,81
Суточная доза пролонгированного инсулина, ЕД/кг	0,31 (0,25; 0,39)	0,31 (0,24; 0,45)	0,64
HbA_{1c} , %	8,2 (7,5; 8,7)	7,6 (6,8; 8,2)	0,17
Средний уровень глюкозы, ммоль/л	7,6 (6,8; 8,8)	7,2 (6,6; 8,3)	0,23
ВГ, ммоль/л	2,1 (1,5; 2,8)	2,3 (1,9; 2,9)	0,27
Длительность гипогликемии, ч	0 (0; 3)	0 (1; 7)	0,07
Минимальный уровень глюкозы ночью, ммоль/л	3,7 (3,1; 4,8)	3,1 (2,2; 4,2)	0,05

гипогликемии. Достоверную связь с развитием гипогликемии показали возраст и длительность инсулинотерапии ($p=0,003$ и $p=0,02$; параметры модели: точность распознавания 90%, $p<0,005$). При дополнительном включении в модель параметров НМГ предиктором гипогликемии, помимо двух названных факторов, оказалась ВГ ($p=0,002$; параметры модели: точность распознавания 97,5%, $p=0,005$).

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о высокой частоте (72%) гипогликемических состояний, регистрируемых с помощью CGMS, у пожилых больных СД2, находящихся на инсулинотерапии. Столь высокая частота гипогликемий может объясняться влиянием нескольких факторов риска, прежде всего возраста обследованных. Взаимосвязь между возрастом больных СД2 и риском гипогликемий подтверждена в недавно завершенных крупных исследованиях. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) каждый дополнительный год возраста был ассоциирован с увеличением риска тяжелой гипогликемии на 3% [6], в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation study) – на 5% [7]. Нами зафиксирован эффект возраста на риск гипогликемии среди пожилых. Это согласуется с результатами проведенного в США популяционного ретроспективного исследования, включавшего 19 932 пожилых больных СД2 на лечении инсулином или препаратами сульфонилмочевины. По сравнению с пациентами в возрасте 65–69 лет, риск тяжелой гипогликемии у больных в возрасте 70–74 года был повышен на 10%, в группе 75–79 лет – на 50%, в группе 80 лет и старше – на 80% [8].

В модели многофакторного анализа нами показана прямая взаимосвязь между длительностью инсулинотерапии и риском гипогликемий. Значимость длительности инсулинотерапии как предиктора тяжелых гипогликемий у больных СД2 установлена в исследовании Fremantle (Fremantle Diabetes Study) [9]. По данным рабочей группы по изучению гипогликемии Соединенного Королевства, легкие гипогликемии у больных СД2, получающих инсулин более пяти лет, развиваются в 2,5 раза чаще, а тяжелые гипогликемии – в 7 раз чаще по сравнению с пациентами, находящимися на инсулинотерапии менее двух лет [10]. Суточная доза инсулина, по нашим данным, не определяет риск гипогликемий у пожилых с СД2, что, вероятно, объясняется модифицирующим эффектом инсулинорезистентности.

Помимо ожидаемой взаимосвязи между средним уровнем гликемии и наличием гипогликемических эпизодов при НМГ, нами отмечена достоверно более высокая ВГ у больных с гипогликемиями. Ассоциация ВГ с бессимптомной гипогликемией у больных СД2 отмечена и другими авторами [11]. Показано, что ВГ является прогностическим фактором развития гипогликемии у больных СД2, получающих инсулин [12]. Инсулины,

обеспечивающие меньшую ВГ, могут иметь преимущества по влиянию на риск гипогликемий. Недавний анализ данных 4 рандомизированных исследований показал, что риск развития ночной гипогликемии у больных СД2 возрастает по мере увеличения длительности заболевания на фоне лечения NPH-инсулином и не возрастает на фоне лечения инсулином гларгин [13].

Значимость HbA_{1c} как предиктора гипогликемических состояний у больных СД2 остается дискуссионной. В исследованиях ACCORD и ADVANCE было показано, что уровень $HbA_{1c} < 7\%$ ассоциирован с увеличением риска тяжелых гипогликемий [6, 7]. По другим данным, уровень HbA_{1c} не связан с частотой гипогликемий у больных СД2 на инсулинотерапии [14]. Мы не обнаружили взаимосвязи между HbA_{1c} и наличием эпизодов гипогликемии при НМГ. Вероятно, ВГ является лучшим предиктором гипогликемий, чем средняя концентрация глюкозы за 3 предыдущих месяца. Показано, что повышение ВГ может нивелировать значимость уровня $HbA_{1c} > 7\%$ как индикатора сниженного риска гипогликемии [15].

Большинство гипогликемий, зафиксированных нами при НМГ, не распознавались больными. Показано, что нарушение распознавания гипогликемий у больных СД2 учащается с возрастом [16]. Причину нарушенного распознавания гипогликемий у пожилых видели в снижении выброса контринсулярных гормонов. Однако недавние исследования показали, что пожилые больные СД2 реагируют на гипогликемию повышением секреции катехоламинов, АКТГ, кортизола и СТГ в той же степени, что и пациенты среднего возраста. Вместе с тем, пожилые пациенты хуже распознают вегетативные и нейрогликопенические симптомы и реже правильно измеряют глюкозу крови во время гипогликемии, вероятно, вследствие когнитивных нарушений [17].

В литературе обсуждается вопрос о чувствительности и специфичности НМГ в диагностике гипогликемии [18]. Одна из методологических проблем связана с тем, что CGMS определяет глюкозу в интерстициальной жидкости, а глюкометр – в плазме крови. Несмотря на то, что между уровнем глюкозы в плазме и в интерстиции имеется сильная корреляция [19], взаимосвязь между этими параметрами во время гипогликемии недостаточно изучена. В недавнем исследовании с использованием гиперинсулинемического клэпма показано, что у больных СД2, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, уровень глюкозы во время гипогликемии оказывается выше в интерстиции, чем в плазме крови; разница показателей нарастает по мере падения концентрации глюкозы. Авторы предположили, что НМГ может недооценивать истинную частоту гипогликемий [20].

По нашим данным, НМГ существенно увеличивает шансы выявления гипогликемии по сравнению с дискретными измерениями глюкозы крови глюкометром. Заметим, что мы не определяли уровень гликемии

глюкометром в ночные часы, что могло бы уменьшить различия частот выявления гипогликемий по данным двух методов. В клинических рекомендациях по НМГ эксперты Американского общества эндокринологов указывают, что применение CGMS с ретроспективным анализом данных (технология, использованная в нашей работе) может быть полезным для выявления ночной гипогликемии, феномена контррегуляции, оценки постпрандиальной гипергликемии, в случаях нарушенного распознавания гипогликемий, а также при существенном изменении режима лечения [3]. Представляется перспективным применение НМГ у пожилых пациентов с СД2, находящихся на инсулинотерапии, вследствие высокого риска и частого нарушения распознавания гипогликемий.

Исследования ADVANCE, ACCORD и VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial) показали, что эпизоды тяжелой гипогликемии у больных СД2 ассоциированы с последующим увеличением смертности [7, 21, 22]. Прогностическое значение легких и бессимптомных гипогликемий остается дискуссионным. Показано, что гипогликемия, индуцированная инсулином, у больных СД2 ассоциирована с пролонгацией интервала Q-T [23]. Длительность гипогликемий и ВГ коррелируют с выраженностью эндотелиальной дисфункции [24]. При одновременном мониторинге глюкозы и ЭКГ у больных СД2 с ишемической болезнью сердца эпизоды ишемии миокарда чаще всего регистрируются во время клинически явных и бессимптомных гипогликемий [25]. Очевидно, что даже легкая или бессимптомная гипогликемия представляет опасность для лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией. Это в очередной раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода к управлению гликемией у этой группы больных [26, 27].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о том, что нераспознанная гипогликемия является чрезвычайно частым осложнением у пожилых больных СД2, вне зависимости от суточной дозы и режима инсулинотерапии. Риск гипогликемий у пожилых больных СД2 возрастает с увеличением возраста и длительности лечения инсулином. Вероятность возникновения и длительность эпизодов гипогликемии при этом определяются средним уровнем глюкозы в течение суток и ВГ, но не уровнем HbA_{1c} . Применение CGMS позволяет повысить частоту обнаружения гипогликемий в 3,3 раза по сравнению с 6-кратным ежедневным определением гликемии глюкометром. Индивидуализация целевых параметров гликемии имеет важнейшее значение при назначении инсулина пожилым больным СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с рукописью.

Список литературы

1. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008; 57(12):3169–3176. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db08-1084>
2. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1384–1395. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2480>
3. Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, Montori VM, Tamborlane WV, Vigersky RA, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96(10):2968–2979. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2010-2756>
4. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(3):709–728. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-1410>
5. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013; 36(5):1384–1395. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-2480>
6. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b5444>
7. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(15):1410–1418. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa1003795>
8. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Archives of Internal Medicine*. 1997; 157(15):1681–1686. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440360095010>
9. Davis TME, Brown SGA, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(5):2240–2247. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-2828>
10. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007; 50(6):1140–1147. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>
11. Monnier L, Wojtusciszyn A, Colette C, Owens D. The contribution of glucose variability to asymptomatic hypoglycemia in persons with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011; 13(8):813–818. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0049>
12. Qu Y, Jacober SJ, Zhang Q, Wolka LL, DeVries JH. Rate of hypoglycemia in insulin-treated patients with type 2 diabetes can be predicted from glycemic variability data. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012; 14(11):1008–1012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2012.0099>
13. Dailey GE, Gao L, Aurand L, Garg SK. Impact of diabetes duration on hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with insulinglargine or NPH insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013; 15 (12):1085–1092. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12131>
14. Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetic Medicine*. 2006; 23(7):750–756. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01880.x>
15. Engler B, Koehler C, Hoffmann C, Landgraf W, Bilz S, Schoner C, et al. Relationship between HbA1c on target, risk of silent hypoglycemia and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental Clinical Endocrinology of Diabetes*. 2011; 119(1):59–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1262874>
16. Berlin I, Sachon CI, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2005;31 (3 Pt 1):246–251. DOI: [DM-06-2005-31-3-1262-3636-101019-200514506](http://dx.doi.org/10.1007/s00125-005-1450-6)
17. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B. Hypoglycemia Unawareness in Older Compared With Middle-Aged Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1513–1517. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc09-0114>
18. Hermanides J, Phillip M, DeVries JH. Current Application of Continuous Glucose Monitoring in the Treatment of Diabetes: Pros and cons. *Diabetes Care*. 2011; 34(Supplement 2):S197–S201. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-s219>
19. Rebrin K, Steil GM. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2000 Autumn; 2(3):461–472.
20. Choudhary P, Lonnen K, Emery CJ, Freeman JV, McLeod KM, Heller SR. Relationship between interstitial and blood glucose during hypoglycemia in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011; 13(11):1121–1127. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/dia.2011.0059>
21. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>
22. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(2):129–139. DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1056/NEJMoa0808431>

23. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*. 1999; 246(3):299–307. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.1999.00528.x>
24. Torimoto K, Okada Y, et al. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2013;12:1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-1>
25. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of Hypoglycemia and Cardiac Ischemia: A study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1485–1489. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.5.1485>
26. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Аметов АС, Анциферов МБ, Галстян ГР, Майоров АЮ, Мкртумян АМ, Петунина НА, Сухарева ОЮ. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2011;(4):6–17. [Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS, Antsiferov MB, Galstyan GR, Mayorov AY, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Sukhareva OY. Diabetes mellitus Russian Association of Endocrinologists expert consensus document on initiation and intensification of antyhyperglycaemic therapy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2011;(4):6–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-5810>]
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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). *Diabetes Care*. 2012; 35(6):1364–1379. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0413>

Климонтов Вадим Валерьевич	д.м.н., зав. лабораторией эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск E-mail: 2klimontov@mail.ru
Циберкин Александр Иванович	лаборант-исследователь лаборатории эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск
Фазулина Ольга Николаевна	м.н.с. лаборатории эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск
Прудникова Марина Алексеевна	м.н.с. лаборатории эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск
Тян Надежда Викторовна	м.н.с. лаборатории эндокринологии, ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск
Коненков Владимир Иосифович	академик РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск