

Исмаилов С.И., Водовская А.В.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

## Гипогликемия у больных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа: частота и факторы риска (обзор литературы)

For cite: Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal. 2018;14(5):522-527. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142691

**Резюме.** В обзоре литературы рассмотрены вопросы гипогликемии как ограничивающего фактора в лечении сахарного диабета (СД). Наиболее частые факторы риска гипогликемии у больных СД 1-го типа: уровень HbA1c, эндогенный дефицит инсулина, суточное распределение доз базального инсулина, общая суточная доза инсулина, длительность сна. У больных СД 2-го типа основные факторы риска возникновения гипогликемий: уровень HbA1c, пол, возраст, длительность СД, цереброваскулярные заболевания, болезни почек, печени, ишемическая болезнь сердца, рак, деменция, использование инсулина в сочетании с препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), дозировки ПСМ, общая суточная доза инсулина, длительность сна, день недели, интенсивность ежедневной физической нагрузки.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; гипогликемия; обзор

«Гипогликемия» (от др.-греч. ὑπό — «снизу, под» + γλυκός — «сладкий» + αἷμα — «кровь») — патологическое состояние, характеризующееся снижением концентрации глюкозы в крови ниже 3,5 ммоль/л, в периферической крови ниже 3,3 ммоль/л, вследствие чего возникает гипогликемический синдром [1, 2]. Гипогликемия — ограничивающий фактор в лечении сахарного диабета (СД), так как он ухудшает состояние эугликемии. Улучшению гликемического контроля, минимизируя гипогликемию при СД 1-го типа, способствует применение принципов современной терапии: обучение пациентов и расширение возможностей, самообслуживание, контроль глюкозы крови, гибкие режимы инсулинотерапии, индивидуализация гликемических целей, а также длительное профессиональное руководство и поддержка, что создает предпосылки для внедрения снижения риска гипогликемии [3].

Ятрогенная гипогликемия — результат взаимодействия избытка экзогенного инсулина, ставящая под угрозу физиологическую и поведенческую защиту против снижающихся плазменных концентраций глюкозы. Относительный или абсолютный избыток инсулина происходит, когда дозы инсулина чрезмерные, несвоевременные, когда экзогенная

поставка глюкозы, эндогенное производство глюкозы или клиренс инсулина уменьшены или когда независимое от инсулина использование глюкозы или чувствительность к инсулину увеличены [4–6]. Однако эти обычные факторы риска объясняют только меньшую часть эпизодов тяжелой гипогликемии (ТГ). Более мощные факторы риска включают абсолютный дефицит инсулина, историю ТГ и агрессивной терапии по сути, о чем свидетельствуют более низкие цели гликемии, более низкие уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) или оба фактора. Гипогликемия может быть результатом сниженной автономной симпатохромаффинной активации. Последнее понятие включает периоды относительного или абсолютного терапевтического избытка инсулина при отсутствии регуляции реакций глюкагона. Эти эпизоды, в свою очередь, могут стать причиной уменьшения автономной (включая адrenomедуллярную) реакции на снижающуюся концентрацию глюкозы в последующих случаях. Сниженные автономные реакции приводят к уменьшению выраженности симптомов развивающейся гипогликемии, и из-за снижения реакции адреналина в урегулировании отсутствующих реакций глюкагона ухудшается физиологическая

защита против гипогликемии (т.е. дефектное противорегулирование глюкозы) [7–9]. Таким образом, создается порочный круг рецидивирующей гипогликемии. Снижение риска гипогликемии включает осознание пациентом ее частоты, серьезности. При этом подходе цели улучшения гликемического контроля и уменьшения гипогликемии весьма совместимы [10]. Все вышеуказанное подчеркивает актуальность данного исследования.

### Частота гипогликемий при СД 1-го и 2-го типа в разных странах

W. Lane et al. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного исследования SWITCH-1, включившего 501 больного с СД 1-го типа с эпизодами гипогликемии. Пациенты были из 84 центров США и 6 центров Польши, наблюдались в период с января 2014 по январь 2016 г. Цель исследования: сравнить частоту гипогликемий при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин U100. Оказалось, что у больных на инсулине деглудек за период наблюдения отмечалось 2200,9 эпизода заболевания на 100 человеко-лет, в то время как у больных на инсулине гларгин U100 — 2462,7 эпизода на 100 человеко-лет, то есть без достоверной разницы [11].

Японские авторы (Sako A. и др.) изучили эпидемиологию гипогликемий у больных с СД 1-го и 2-го типа за период 2008–2012 гг. в Японии по данным Национальной базы. Были исследованы 25 тыс. пациентов в возрасте от 15 до 75 лет с 22 миллионами эпизодов гипогликемий [12]. Внебольничная смертность составила 3,8 %. Среди факторов риска: мужской пол, пожилой возраст, коммунальные госпитали, низкий индекс массы тела, кома, высокая частота сопутствующих заболеваний. Авторы предлагают для профилактики смертности от гипогликемий устранять эти факторы риска.

G. Langgen и др. указали, что умеренная рецидивирующая гипогликемия (РГ) является частой при СД 1-го типа, так как пациенты находятся на интенсивной инсулинотерапии, увеличивающей риск для ТГ. Последствия РГ до конца не ясны, и ее влияние на нейрональные повреждения и познавательные функции пациента после ТГ недостаточно исследованы. В текущем исследовании авторы обратились к этому вопросу и заметили, что предыдущая РГ в течение семи дней подряд усиливала окислительное повреждение и вызывала нейрональную смерть, вызванную последующим эпизодом ТГ, сопровождаемым коротким периодом комы, в париетальной коре и главным образом в гиппокампе. Эти изменения коррелировали с уменьшением содержания глутатиона и значительным пространственным и контекстным дефицитом памяти. Применение антиоксиданта N-ацетил-L-цистеина (НАС) уменьшало нейронную смерть и предотвращало когнитивное нарушение. Эти результаты демонстрируют, что предшествующая РГ увеличивает мозговую уязвимость для острой гипогликемии. Существующие результаты подчеркивают важность надлежащего

контроля умеренных понижающих сахар в крови эпизодов [13].

Автор из Норвегии N.H. Birkebaek [14] сделал анализ частоты ТГ при СД 1-го типа в странах Скандинавии (Дания, Норвегия, Исландия) за период 2008–2012 гг. и сравнил с таковой в Швеции. При обследовании более 8000 лиц риск ТГ был самым низким в Швеции. Помповая инсулинотерапия была связана с уменьшенным риском ТГ.

L. Hanberger [15] изучил частоту ТГ у детей с СД 1-го типа в сравнительном аспекте трех стран — Германии, Австрии и Швеции. По его данным, за 2013 год в этих странах наблюдалось 14 383 ребенка и подростка с ТГ в возрасте 11–16 лет. Оказалось, что в Швеции, где дети чаще всего находятся на помповой инсулинотерапии, наблюдался более высокий процент ТГ по сравнению с детьми в Австрии и Германии, получающими инсулины в обычном режиме, однако у них установлена увеличенная частота случаев кетоацидоза.

В известном проспективном международном наблюдательном исследовании CREDIT были собраны данные более чем за четыре года о больных СД 2-го типа, получающих любой вид инсулина в 314 центрах. При этом 2729 и 2271 пациент имели эпизоды гипогликемии в течение последних шести месяцев наблюдения. Участники, сообщающие о  $\geq 1$  нетяжелом событии, отмечались с частотой 18,5 и 16,6 % в первый и четвертый годы наблюдения. При этом частота гипогликемий составляла 24,6 и 18,3 % в тех случаях, когда средний уровень HbA1c находился в пределах до 7,0, 16,5 и 16,2 %, если показатель превышал этот уровень. Частота ТГ составляла 3,0 и 4,6 % у пациентов в состоянии декомпенсации СД, 1,5 и 1,1 % — у больных, достигших целевого уровня гликемии. При этом лучшее достижение величин HbA1c было связано с более высоким риском гипогликемии [16].

Y. Ikeda и соавт. ретроспективно изучали частоту гипогликемий у больных с СД 2-го типа в японской популяции. Используя стационарную медицинскую базу данных Diagnosis Procedure Combination (DPC), авторы выполнили ретроспективное когортное исследование для оценки частоты ТГ у пациентов с СД 2-го типа. Они оценивали ассоциации между ТГ и возрастом, полом, осложнениями и текущим использованием инсулина или препаратов сульфонилмочевины (СМ) методом «случай — контроль». Установлено, что из 166 806 пациентов у 1242 наблюдались эпизоды ТГ. Возраст, когнитивные нарушения, рак, осложнения СД, использование инсулина в сочетании с препаратами СМ и дозировка СМ были идентифицированы как факторы риска возникновения ТГ [17].

P.E. Cryer и соавт. еще в 2003 году отметили, что ятрогенная гипогликемия (ЯГ) является причиной ухудшения здоровья у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, нередко становясь фатальной [18]. Ввиду того, что симптомы ЯГ большей частью имеют нейрогенный и нейрогликопенический характер, эпизоды ЯГ нередко остаются незамеченными.

Они также считают, что эугликемия у больных с СД должна настораживать по причине вероятности развития ЯГ. Авторы отметили, что минимизация риска ЯГ с улучшением гликемического контроля должна включать использование принципов агрессивной гликемической терапии, а также гибких и индивидуализированных схем приема препаратов. Факторы, которые приводят к абсолютному или относительному избытку инсулина: доза лекарственного средства; структура потребления пищи; взаимодействие с алкоголем и другими препаратами; измененная чувствительность к инсулину. Факторы, ставящие под угрозу регулирование глюкозы: эндогенный дефицит инсулина; ТГ в анамнезе, нераспознанная гипогликемия; агрессивная гликемическая терапия, о чем свидетельствуют более низкие уровни HbA1c.

М. Boulin и соавт. изучали вопросы профилактики ТГ у пожилых больных с СД 2-го типа в США и Канаде [19]. Оказалось, что у лиц в возрасте 65–79 лет частота ТГ составляет 8,64 и 4,32 события в год при инсулинотерапии и назначении препаратов СМ соответственно, а у лиц старше 80 лет — 12,06 и 6,03 соответственно.

Р. Patell и соавт. изучили частоту гипер- и гипогликемий при СД [20]. Из 200 обследуемых гипогликемия встречалась у 1/3 больных при наличии у всех гипергликемии.

Ф. Porcellati и соавт. установили частоту гипогликемии у больных, получающих инсулин гларгин, в сравнении с больными на инсулине NPH. Обследовано 2600 больных с СД 2-го типа, получавших инсулин гларгин или NPH в течение 24–36 недель. Установлено, что гларгин снижает уровень HbA1c больше, чем NPH, у больных без ожирения и уменьшает риск гипогликемии у больных СД как с ожирением, так и без него [21].

S.R. Heller и соавт. опубликовали в 2017 году результаты исследования EXAMINE, посвященного изучению взаимосвязи уровня HbA1c и гипогликемии с сердечно-сосудистыми осложнениями (КВО) у пациентов с СД 2-го типа и острым коронарным синдромом [22]. В это двойное слепое исследование включено 5380 больных с СД 2-го типа с острым коронарным синдромом из 49 стран. Использована пропорциональная модель Кокса для изучения взаимосвязи между сердечно-сосудистыми событиями (КВС), HbA1c и эпизодами гипогликемии. Корреляции между уровнем HbA1c и КВС в начале лечения и через месяц после него найдено не было. Установлена связь между гипогликемией и КВС.

Продолжается исследование DAWN2 (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs 2), объединяющее данные 17 стран по контролю больных с СД 2-го типа, в том числе по изучению частоты гипогликемий [23].

Корейские авторы (Kim H.M. и др.) исследовали риск госпитализации при развитии гипогликемии [24]. Были использованы данные национального регистра с 2013 г. и изучено более 300 тыс. пациентов, из них 42 % мужчин и 58 % женщин. Всего

было зафиксировано 2867 эпизодов гипогликемии. Самые высокие факторы риска возникновения гипогликемий — возраст, пол, особенности лечения, а затем — заболевания почек и деменция.

## Причины гипогликемии при СД 1-го и 2-го типа

Т. Wohland и др. изучали факторы риска гипогликемии у больных с СД 1-го типа [25] в ретроспективном сравнительном исследовании. Зарегистрировано 405 случаев ТГ за период между 2007 и 2014 гг. Потребность в уходе, лечение инсулином NPH, плохая осведомленность о гипогликемии явились самыми сильными факторами риска для возникновения ТГ. Вероятность развития ТГ была значительно выше у больных с ТГ в анамнезе.

Р. Novodvorsky и др. указали на серьезное осложнение спонтанной гипогликемии у больных с СД 1-го типа, а именно на возникновение аритмии сердца [26]. Они подчеркнули, что гипогликемия оказывает проаритмогенный эффект на сердце в результате симпатoadренальной стимуляции и гипокалиемии. Именно аритмии, спровоцированные гипогликемией, являются причиной синдрома смерти в кровати. Авторы изучили эпизоды гипогликемии у молодых пациентов с СД 1-го типа на фоне электроэнцефалографии (ЭЭГ). Для этого 37 пациентам с СД 1-го типа проводили запись ЭЭГ в течение 96 часов при длительном контроле уровня гликемии. Установлено наличие асимптоматической гипогликемии. Авторы выявили различие в риске аритмий в данной группе больных в дневное и ночное время.

Датские исследователи (Ishtiak-Ahmed K. и др.) опубликовали данные о когортном исследовании гипогликемии у больных с СД 1-го типа [27]. Были изучены общенациональные тенденции уровня и показатели госпитализации по поводу гипогликемии среди взрослого населения с СД 1-го типа в Дании. Все 17 230 пациентов с СД 1-го типа в возрасте 16 лет и старше были внесены в регистр Danish Adult Diabetes Database (DADD) с 2006 до 2012 г. Показатели госпитализации вследствие гипогликемий учитывали пол, возраст, продолжительность СД, наличие гипогликемий в анамнезе. В общей сложности зарегистрировано 2369 таких госпитализаций среди 1735 пациентов с СД 1-го типа.

Другие авторы задались целью изучить влияние месяца Рамадан на частоту гипогликемий у 75 детей и подростков [28]. Из них 41 находился на инсулиновой помпе, остальные — на режиме интенсивной инсулинотерапии. У 39 пациентов наблюдались утренние гипогликемии, что явилось причиной уменьшения доз инсулина. Сокращение доз базального инсулина во время поста Рамадана не уменьшает риск симптоматической гипогликемии. При использовании инсулиновой помпы и применении интенсивной инсулинотерапии не было различий в частоте возникновения гипогликемии.

М.Т. Anarte и др. изучали факторы риска гипогликемий при СД 1-го типа [29]. Предыдущий опыт пациентов с эпизодами гипогликемии обуслови-

вает их психологическую реакцию на будущие эпизоды, способствуя поведенческим модификациям, которые связываются с плохим гликемическим контролем и худшим прогнозом и даже с психологическими расстройствами, приводя к страху перед гипогликемией. К.А. Driscoll и др. выполнили аналогичное исследование у детей и подростков с СД 1-го типа [30].

А.Е. Pontiroli и др. выполнили метаанализ 67 рандомизированных исследований, в которых исследовались метаболический контроль и риск гипогликемий у больных с СД 2-го типа на фоне интенсивной инсулинотерапии [31]. Сделано заключение, что метаболический контроль и гипогликемия связаны с интенсивностью лечения. Базальные режимы имеют меньшее влияние на метаболический контроль, однако связаны с более низкой частотой гипогликемии. Новые аналоги инсулина обеспечивают лучший контроль и меньшую частоту гипогликемии.

Г. Tharakan и др. изучали уровни глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкагона при гипогликемии после обходного желудочного анастомоза. Авторы пришли к выводу, что ранний пик ГПП-1 и глюкагона может вместе вызвать увеличенную инсулинотропную реакцию на прием пищи и последующую гипогликемию у таких больных [32]. Не менее интересным оказалось аналогичное исследование, выполненное С.С. Ihrstrum и др. [33].

А.Д. Karter и др. поставили целью разработать оценку риска гипогликемии у больных с СД 2-го типа [34]. Авторы на основе литературного обзора определили 156 факторов риска гипогликемии.

С. Wysham и др. изучали частоту гипогликемии у больных СД 2-го типа, получающих инсулин деглудек, по сравнению с инсулином гларгин. Установлено достоверное уменьшение частоты случаев гипогликемии при использовании инсулина деглудек [35].

### **Смертность и другие осложнения гипогликемии при СД 1-го и 2-го типа**

Одна из первых работ по изучению смертности от гипогликемии была опубликована Е.С. Klatt [36]. Автор анализировал 54 850 аутопсийных материалов из центра неотложной медицинской помощи. В 123 случаях причиной смерти была гипогликемическая кома, которая была осложнена алкоголизмом в 41 случае (33 %), приемом наркотиков — в 26 (21 %), неоплазией — в 26 (21 %), хроническими болезнями печени — в 8 (7 %) и др.

В. Parekh описал в 2009 году механизм так называемого синдрома смерти в кровати [37]. Повторяющиеся эпизоды гипогликемии объясняются дисрегуляцией нейронов и гипотонией верхних мышц дыхательных путей во время сна. Из-за совместного воздействия этих факторов на фоне основной сердечно-сосудистой патологии возникают сердечно-легочные нарушения и внезапная смерть во время сна. Этот механизм объясняет случаи внезапных ночных смертельных случаев.

Д.К. Snell-Bergeon и др. подчеркивают в своем обзоре причины развития КВО и внезапной смерти у больных с СД [38]. Гипогликемия вызывает каскад физиологических эффектов, оксидативный стресс и аритмии сердца, способствует внезапной смерти от инфарктов и инсультов.

### **Профилактика гипогликемий при СД 1-го и 2-го типа**

М.М. Henriksen и др. исследовали 98 пациентов с СД 1-го типа [39]. В течение 12 лет наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровней HbA<sub>1c</sub>, С-пептида, случаев гипогликемий. Авторы пришли к выводу, что по результатам оценки длительного наблюдения за больными с СД 1-го типа профилактика гипогликемий среди них невозможна. Это указывает на необходимость поисков факторов риска гипогликемий.

Р.М. Calhoun и др. изучили вопросы профилактики ночной гипогликемии у больных с СД 1-го типа с уровнем HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,5 % в возрасте 4–14 лет и HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0 % у пациентов в возрасте 15–45 лет [40]. Изучались такие факторы, как возраст, пол, HbA<sub>1c</sub>, длительность СД, общая суточная доза инсулина, продолжительность сна, день недели, интенсивность ежедневных физических упражнений и время развития гипогликемии.

Д.Е. McGill и др. изучали гипогликемию у детей и подростков с СД 1-го типа. Гипогликемия и страх ее возникновения ухудшают гликемический контроль у многих детей и подростков с СД 1-го типа. Традиционные подходы к профилактике гипогликемии, включая информирование пациентов о модифицируемых факторах риска гипогликемии (изменения в дозах инсулина, диета) и обучение самоконтролю глюкозы, остаются важными для профилактики гипогликемии. Системы мониторинга глюкозы очень полезны в профилактике гипогликемии [41].

Таким образом, обзор литературы продемонстрировал ряд обсуждаемых на сегодняшний день вопросов о ТГ, факторах риска и вероятности профилактики. Кроме того, остается до конца не выясненным менеджмент ТГ, нет клинических руководств по данному вопросу. Все это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса, поиска методов ранней диагностики и профилактики, а также алгоритма выявления ТГ на самых ранних стадиях.

### **Выводы**

Наиболее частые факторы риска гипогликемии у больных с СД 1-го типа: уровни HbA<sub>1c</sub>, эндогенный дефицит инсулина, суточное распределение доз базального инсулина, общая суточная доза инсулина, продолжительность сна.

У больных с СД 2-го типа основные факторы риска возникновения гипогликемий: уровни HbA<sub>1c</sub>, пол, возраст, длительность СД, цереброваскулярные заболевания, болезни почек, печени, ишемическая болезнь сердца, рак, деменция, использование инсулина в сочетании с препаратами

СМ, дозировка препаратов СМ, общая суточная доза инсулина, продолжительность сна, день недели, интенсивность ежедневных физических упражнений.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. UK Hypoglycemia Study Group. Risk of hypoglycemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147. doi: 10.1007/s00125-007-0599-y.
2. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycemia in type 1 diabetes and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22(6):749-755. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x.
3. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
4. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743.
5. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Jan 8;360(2):129-39. doi: 10.1056/NEJMoa0808431.
6. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
7. Perantie DC, Koller JM, Weaver PM, et al. Prospectively determined impact of type 1 diabetes on brain volume during development. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):3006-14. doi: 10.2337/db11-0589.
8. Perantie DC, Lim A, Wu J, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008 Apr;9(2):87-95. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00274.x.
9. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384-95. doi: 10.2337/dc12-2480.
10. Husband AC, Crawford S, McCoy LA, Pacaud D. The effectiveness of glucose, sucrose, and fructose in treating hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2010 May;11(3):154-8. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00558.x.
11. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):33-44. doi: 10.1001/jama.2017.7115.
12. Sako A, Yasunaga H, Matsui H, et al. Hospitalization for Hypoglycemia in Japanese Diabetic Patients: A Retrospective Study Using a National Inpatient Database, 2008-2012. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(25):e1029. doi: 10.1097/MD.0000000000001029.
13. Languren G, Montiel T, Ramnrez-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*. 2017;271678X17733640. doi: 10.1177/0271678X17733640.
14. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 May 29;5(1):e000377. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000377.
15. Hanberger L, Samuelsson U, Holl RW, Frhlich-Reiterer E, kesson K, Hofer S. Type 1 diabetes during adolescence: International comparison between Germany, Austria, and Sweden. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):506-511. doi: 10.1111/pedi.12591.
16. Home P, Calvi-Gries F, Blonde L, Pilonget V, Berlingieri J, Freemantle N. Clinical correlates of hypoglycaemia over 4 years in people with type 2 diabetes starting insulin: An analysis from the CREDIT study. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Apr;20(4):921-929. doi: 10.1111/dom.13179.
17. 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 DPC database analysis. *J Diabetes Investig*. 2018 Jul;9(4):925-936. doi: 10.1111/jdi.12778.
18. Cryer PE, Davis SN, Shamooh H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.
19. Boulton M, Diaby V, Tannenbaum C. Preventing Unnecessary Costs of Drug-Induced Hypoglycemia in Older Adults with Type 2 Diabetes in the United States and Canada. *PLoS One*. 2016 Sep 20;11(9):e0162951. doi: 10.1371/journal.pone.0162951.
20. Patell R, Nigmatouline D, Bena J, Kim DG, Messinger-Rapport B, Lansang MC. Hyperglycemia and hypoglycemia in patients with diabetes in skilled nursing facilities. *Endocr Pract*. 2017;23(4):458-465. doi: 10.4158/EP161502.OR.
21. Porcellati F, Lin J, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(5):e6022. doi: 10.1097/MD.0000000000006022.
22. Heller SR, Bergenstal RM, White WB, et al. Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: The EXAMINE trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(5):664-671. doi: 10.1111/dom.12871.
23. Tarkun . Attitudes, wishes, and needs of diabetes patients and their relatives: Turkish data from the DAWN2 study. *Turk J Med Sci*. 2017;47(2):447-454. doi: 10.3906/sag-1509-67.
24. Kim HM, Seong JM, Kim J, et al. Risk of hospitalization for hypoglycemia among older Korean people with diabetes mellitus: Interactions between treatment modalities and comorbidities. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(42):e5016. doi: 10.1097/MD.0000000000005016.
25. Wohland T, Holstein JD, Patzer OM, et al. New risk and protective factors for severe hypoglycaemia in people with type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017;27(5):407-414. doi: 10.1016/j.numecd.2016.12.006.
26. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(5):655-662. doi: 10.2337/dc16-2177.
27. Ishtiak-Ahmed K, Carstensen B, Pedersen-Bjergaard U, Jrgensen ME. Incidence Trends and Predictors of Hospitaliza-

tion for Hypoglycemia in 17,230 Adult Patients With Type 1 Diabetes: A Danish Register Linkage Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017;40(2):226-232. doi: 10.2337/dc16-0862.

28. Deeb A, Al Qahtani N, Attia S, Al Suwaidi H, Nagelkerke N. Does Reducing Basal Insulin During Ramadan Fasting by Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Decrease the Risk of Symptomatic Hypoglycemia? *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(9):539-42. doi: 10.1089/dia.2016.0197.

29. Anarte MT, Carreira M, Machado A, et al. Identification of risk factors for suffering fear of hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus patients. *Scand J Psychol*. 2014;55(6):554-7. doi: 10.1111/sjop.12158.

30. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):77. doi: 10.1007/s11892-016-0762-2.

31. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(5):433-46. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01543.x.

32. Tharakan G, Behary P, Wewer Albrechtsen NJ, et al. Roles of increased glycaemic variability, GLP-1 and glucagon in hypoglycaemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(6):455-464. doi: 10.1530/EJE-17-0446.

33. hrstr m CC, Worm D, Hansen DL. Postprandial hyperinsulinemic hypoglycemia after Roux-en-Y gastric bypass: an update. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(2):345-351. doi: 10.1016/j.soard.2016.09.025.

34. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, et al. Development and Validation of a Tool to Identify Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Hypoglycemia-Related Emergency Department or

Hospital Use. *JAMA Intern Med*. 2017;177(10):1461-1470. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.3844.

35. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. doi: 10.1001/jama.2017.7117.

36. Klatt EC, Beatie C, Noguchi TT. Evaluation of death from hypoglycemia. *Am J Forensic Med Pathol*. 1988;9(2):122-5.

37. Parekh B. The mechanism of dead-in-bed syndrome and other sudden unexplained nocturnal deaths. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5(4):210-5.

38. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jun;14 Suppl 1:S51-8. doi: 10.1089/dia.2012.0031.

39. Henriksen MM, Ferch L, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. Long-Term Prediction of Severe Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Is It Really Possible? *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1230-1235. doi: 10.1177/1932296816664745.

40. Calhoun PM, Buckingham BA, Maahs DM, et al. Efficacy of an Overnight Predictive Low-Glucose Suspend System in Relation to Hypoglycemia Risk Factors in Youth and Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(6):1216-1221. doi: 10.1177/1932296816645119.

41. McGill DE, Levitsky LL. Management of Hypoglycemia in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2016;16(9):88. doi: 10.1007/s11892-016-0771-1.

Получено 08.06.2018 ■

Ісмаїлов С.І., Водовська А.В.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

### Гіпоглікемія у хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типу: частота і фактори ризику (огляд літератури)

**Резюме.** В огляді літератури розглянуті питання гіпоглікемії як обмежуючого чинника в лікуванні цукрового діабету (ЦД). Найчастіші чинники ризику гіпоглікемії у хворих на ЦД 1-го типу: рівень HbA1c, ендogenous дефіцит інсуліну, добовий розподіл доз базального інсуліну, загальна добова доза інсуліну, тривалість сну. У хворих на ЦД 2-го типу основні чинники ризику виникнення гіпоглікемії: рівень HbA1c,

стать, вік, тривалість ЦД, цереброваскулярні захворювання, хвороби нирок, печінки, шемічна хвороба серця, рак, деменція, використання інсуліну в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини (ПСС), дозування ПСС, загальна добова доза інсуліну, тривалість сну, день тижня, інтенсивність щоденного фізичного навантаження.

**Ключові слова:** цукровий діабет; гіпоглікемія; огляд

S.I. Ismailov, A.V. Vodovskaya

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Hypoglycemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: incidence and risk factors (review of literature)

**Abstract.** The review of literature considers questions of hypoglycemia as a limiting factor in the treatment of diabetes mellitus (DM). Most frequent risk factors of hypoglycemia in patients with type 1 DM are: HbA1c level, endogenous insulin deficiency, daily distribution of basal insulin doses, total daily insulin dose, DM duration. For patients with type 2 DM, the main risk factors of hypogly-

cemia are: HbA1c level, sex, age, DM duration, cerebrovascular diseases, kidney diseases, coronary heart disease, dementia, use of insulin in combination with sulfonylureas, dosages of sulfonylureas, total daily dose of insulin, sleep duration, day of week, intensity of daily physical activity.

**Keywords:** diabetes mellitus; hypoglycemia; review