

## Приложение 2. Гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа - возможные риски

### Список сокращений

СД - сахарный диабет  
СД2 - сахарный диабет 2 типа  
ОР - относительный риск  
ДИ - доверительный интервал  
ИМТ - индекс массы тела  
ОШ - Отношение шансов  
ИБС - ишемическая болезнь сердца

Поскольку пациенты старших возрастных групп с сахарным диабетом (СД) имеют возрастные особенности обмена веществ, для них типична мультиморбидность, существуют специальные подходы к их лечению, которые отражены в российских рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (9 выпуск) [1]. В этих алгоритмах специально подчеркивается, что цели лечения пожилых больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) находятся в прямой зависимости от ряда факторов, одним из которых является величина риска гипогликемии [1].

В российских алгоритмах [1] представлена следующая классификация гипогликемии:

- уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до < 3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.
- Уровень 2: значения глюкозы плазмы < 3.0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.
- Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Основной причиной развития гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из

эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (например, мышечная работа) [1].

У пациентов пожилого и старческого возраста с СД2 частота гипогликемий выше, чем у больных более молодого возраста [2]. Так, в наблюдательном исследовании 3 810 пациентов в учреждениях первичной медико-санитарной помощи 11% участников сообщили о, как минимум, одном эпизоде гипогликемии любой степени тяжести за последние 12 месяцев, при этом пациенты в возрасте 70 лет и старше сообщили о большем количестве приступов, по сравнению с больными моложе 60 лет) (12,8% против 9,0%,  $p < 0,01$ ) [3].

Необходимо отметить, что частота гипогликемии у пациентов старших возрастных групп очень сильно разнится в литературе в связи с отсутствием единых критериев ее диагностики, о чем уже было упомянуто выше, возраста больных, включенных в исследования, получаемой пациентами сахароснижающей терапии и терапии, назначенной для лечения сопутствующих заболеваний [2]. Кроме того, имеется определенная противоречивость данных из-за неоднородности этой возрастной группы в принципе: частота гипогликемии неодинакова у "крепких" пожилых людей и у лиц, кто живет в учреждениях долговременного ухода [2]. Так, по данным многоцентрового регистра пациентов с СД в Германии (3447 пациентов, средний возраст 66,1 года) частота гипогликемии любой степени тяжести составляет 14,1% (период наблюдения - 12 месяцев) [4]. В американском ретроспективном исследовании среди 19 932 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет со статусом "неимущих" [5] частота тяжелой гипогликемии составила 1,23 на 100 человек у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, и 2,76 на 100 человек - у тех, кто лечился инсулином. Однако, под тяжелой гипогликемией в этом исследовании понимали такую гипогликемию, которая приводила к летальному исходу или госпитализации, это, безусловно, способствовало недооценке истинной частоты событий. Согласно российским алгоритмам [1] под тяжелой гипогликемией подразумеваются случаи гипогликемии гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования. По данным цитируемого выше наблюдательного исследования [3] у больных в возрасте 70 лет и старше отмечено значительно большее, по сравнению с пациентами моложе 60 лет, количество приступов гипогликемии, сопровождающихся соответствующими клиническими симптомами, но без необходимости посторонней помощи (9,2% против 5,6%), а также количество приступов гипогликемии с необходимостью оказания

медицинской помощи (0,7% против 0,1%) [3]. В учреждениях долговременного ухода распространенность гипогликемии намного выше и достигает 41,9% (медиана - 2 приступа гипогликемии в год (от одного до 10 приступа на пациента в год), период наблюдения - один год) [6].

Истинная частота гипогликемии у лиц пожилого и старческого возраста, по всей видимости, значительно выше. Это обусловлено тем, что, распознавание гипогликемии у лиц данной возрастной группы, особенно старческого возраста, часто бывает очень затруднительной [2]. Дело в том, что у больных старших возрастных групп имеется ряд клинических особенностей проявления гипогликемии [2]: она часто проявляется неврологическими симптомами, имитирующими инсульт, головокружением или нарушением зрения. Такие симптомы гипогликемии, как возбуждение или изменение поведения, у пожилых больных часто могут быть неправильно истолкованы как симптомы, связанные с деменцией. Также гипогликемия у лиц данной возрастной группы может проявляться такими симптомами, как спутанность сознания или бред. Напротив, классические вегетативные симптомы гипогликемии могут быть выражены минимально или вовсе отсутствовать. Не следует забывать и о том, что пациенты с деменцией часто не сообщают о своих ощущениях или симптомах [2]. Так, при изучении симптомов гипогликемии у амбулаторных больных СД2 старческого возраста (средний возраст  $82,3 \pm 3,9$  лет), большинство пациентов сообщили о наличии неспецифических симптомов при снижении уровня глюкозы в крови [7]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group) [8], средний возраст участников которого составил  $62,2 \pm 6,8$  года, гипогликемия наиболее часто проявлялась в виде таких неспецифических симптомов, как усталость или слабость. Следовательно, у больных пожилого и старческого возраста с СД многие приступы гипогликемии могут оставаться нераспознанными, как пациентом, так и медицинским работником.

Пожилые люди с СД, по сравнению с более молодыми пациентами, подвержены более высокому риску развития как самой гипогликемии, так и ее неблагоприятных последствий из-за неправильного питания, наличия большого количества сопутствующих заболеваний (мультиморбидность) и, как следствие этого, полипрагмазии [9]. Так, больные, принимающие  $\geq 5$  лекарственных средств, имеют больший риск развития гипогликемии: относительный риск (ОР) 1,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,1-1,5) [5]. М. Noale и соавт. [10] у пожилых больных (средний возраст 73 года) с СД также обнаружили статистически значимую взаимосвязь между наличием эпизодов гипогликемии и приемом  $\geq 5$  рецептурных лекарственных средств.

Факторы риска гипогликемии у лиц пожилого и старческого возраста включают [3, 11]: преклонный возраст, недоедание, множественные сопутствующие заболевания (мультиморбидность), острое заболевание, терапия инсулином или препаратами сульфонилмочевины, эпизод(-ы) гипогликемии в анамнезе, пациенты, находящиеся в домах долговременного ухода, недавняя госпитализация, маскированная гипогликемия, хроническая печеночная или почечная недостаточность, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, полипрагмазия, деменция, депрессия, хроническая сердечная недостаточность, социальная изоляция.

С другой стороны, частые эпизоды гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста опасны развитием ряда неблагоприятных последствий [2, 12]: повышенный сердечно-сосудистый риск, снижение повседневной активности, потеря автономности (формированию частичной или полной зависимости от окружающих лиц), частые падения, повышенный риск переломов, включая переломы бедра, повышение частоты госпитализаций, повышение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, снижение когнитивных функций, повышение риска развития деменции, усиление, изменения поведения, развитие панических атак, повышенный риск развития синдрома старческой астении, повышенный риск инвалидности и смертности.

#### **Гипогликемия и сердечно-сосудистые осложнения.**

Влияние гипогликемии на риск сердечно-сосудистых событий у больных с СД2 оценивалось в нескольких рандомизированных клинических исследованиях [13-15]. Так, в исследовании ACCORD [13] приняли участие 10 251 больных с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или с наличием значимых сердечно-сосудистых факторов риска. Они были рандомизированы в группы интенсивного или стандартного гликемического контроля ( $HbA1C < 6\%$  против 7,0–7,9%, соответственно). Исследование ACCORD было досрочно прекращено из-за значительного увеличения смертности от всех причин (22%) и сердечно-сосудистой смертности (35%) в группе интенсивного гликемического контроля. При этом в обеих группах (и интенсивного и стандартного гликемического контроля) у пациентов с эпизодами тяжелой гипогликемии отмечен более высокий уровень смертности, чем у больных без подобных эпизодов [13]. Однако, ассоциация между гипогликемией и смертностью оказалась значительно более комплексной. Относительный риск смерти, обусловленный наличием эпизодов тяжелой гипогликемией, составил 1,28 в группе интенсивной гликемического контроля и 2,87 - в группе стандартного гликемического контроля, несмотря на большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии в группе интенсивного гликемического контроля. Данный факт требует дальнейшего изучения. Эпизоды тяжелой гипогликемии

развивались чаще у женщин, афроамериканцев, пожилых пациентов или пациентов с большей продолжительностью СД2, а также у тех больных, кто на момент рандомизации имел более высокие значения HbA1c и соотношения альбумин/креатинин в моче.

В исследование VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) [14] был рандомизирован 1791 пациент с СД2 (группы интенсивного и стандартного гликемического контроля). В конце исследования между группами не обнаружено статистически значимых различий по частоте сердечно-сосудистых событий, хотя количество эпизодов тяжелой гипогликемии было статистически значимо больше в группе интенсивного гликемического контроля (HbA1C < 6%) по сравнению с группой стандартного гликемического контроля. Предикторами развития гипогликемии в этом исследовании были: большая длительность СД2, лечение препаратами инсулина на момент включения в исследование, низкий индекс массы тела (ИМТ), наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и большие значения соотношения альбумин/креатинин в моче.

В исследование ADVANCE (Action in Diabetes and VAscular disease – preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation) [15] приняли участие 11 140 больных с СД2, их также рандомизировали в группы интенсивного и стандартного гликемического контроля. В группе интенсивного гликемического контроля (HbA1c  $\leq$ 6,5%) риск развития гипогликемии был выше, однако статистически значимых различий между группами по частоте сердечно-сосудистых событий не выявлено, и при этом не обнаружено ассоциации между наличием гипогликемии и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако отсутствие данной взаимосвязи (между гипогликемией и сердечно-сосудистой смертностью) можно объяснить тем, что в исследовании ACCORD [13] тяжелая гипогликемия за время наблюдения возникла у очень маленького количества пациентов в группе интенсивного гликемического контроля (3%).

Учитывая различия в полученных результатах между исследованием ACCORD [13], с одной стороны, и исследованиями VADT [14] и ADVANCE [15], с другой стороны, необходимо обратить внимание на сходства и различия в дизайнах этих исследований и в особенностях популяции пациентов с СД2, которые приняли в них участие. Так, период наблюдения в исследовании ADVANCE [15] составил 2-3 года, а пациенты в этом исследовании имели более низкий исходный (на момент включения в исследование) уровень HbA1C, чем пациенты в исследовании ACCORD [13]. Количество пациентов, получающих инсулинотерапию, в группе интенсивного гликемического контроля по сравнению с группой стандартного гликемического контроля составило 77% и 55%, соответственно, в исследовании ACCORD [13], 90% и 74%, соответственно, в исследовании VADT [14], 41% и 24%, соответственно, в исследовании ADVANCE [15].

Следовательно, в исследовании ADVANCE доля пациентов, получающих инсулин, была значительно меньше, чем в исследованиях ACCORD или VADT. Это частично объясняет меньшее количество эпизодов гипогликемии у пациентов группы интенсивного гликемического контроля исследования ADVANCE (3%) по сравнению с исследованиями ACCORD (16%) и VADT (21%) [13 - 15].

В систематическом обзоре и мета-анализе наблюдательных исследований А. Goto и соавт. [16] (6 исследований, в общей сложности 903 510 пациентов) тяжелая гипогликемия была статистически значимо ассоциирована с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 2,05, 95% ДИ 1,74-2,42;  $p < 0,001$ ). Хотя необходимо отметить, что имела место определенная гетерогенность между исследованиями, включенными в мета-анализ ( $I^2 = 73,1\%$ ;  $p = 0,002$  для гетерогенности), специальные анализы с поправкой на курение и на ИМТ выявили сходные результаты.

Те же авторы представили результаты другого исследования, в котором были объединены данные 58 223 пациентов с СД2 (возраст от 18 до 74 лет) азиатской расы [17]. В течение 134 597 пациенто-лет наблюдения, у 128 пациентов выявлены эпизоды гипогликемии и у 550 развились сердечно-сосудистые неблагоприятные события (ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт или заболевание периферических артерий). Наличие эпизодов тяжелой гипогликемии было статистически значимо взаимосвязано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (отношение шансов (ОШ) 3,39; 95% ДИ 1,25–9,18) с поправкой на возраст, пол, длительность СД2, наличие микрососудистых осложнений, индекс коморбидности Charlson, и использование конкретных сахароснижающих препаратов за весь период наблюдения.

В наблюдательном когортном исследовании А. Leong и соавт. [18], в котором приняли участие 9173 пациента с СД без ИБС (период наблюдения с 01 января 2006 г. до 30 июня 2012 года), частота гипогликемии составила 3% (285 пациентов). Наличие эпизодов гипогликемии было взаимосвязано с 2-х кратным увеличением риска развития ИБС (ОШ 2,15; 95% ДИ 1,24–3,74), с поправкой на время наблюдения и наличие сердечно-сосудистых факторов риска. У пациентов, имеющих высокий сердечно-сосудистый риск ( $n=1823$ , 20% от всех участников исследования), наличие гипогликемии было взаимосвязано с 3-х кратным увеличением риска развития ИБС (ОШ 3,01, 95%ДИ 1,15–7,91), а у тех из них, кто при этом был в возрасте  $\geq 65$  лет ( $n=996$ ) риск развития ИБС был выше в 4 раза (ОШ 4,62, 95%ДИ 1,65–12,9). При этом взаимосвязи между гипогликемией и риском развития ИБС у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском (80% включенных больных) обнаружено не было.

## **Гипогликемия и смертность.**

Литературные данные о взаимосвязи у пожилых больных гипогликемии с повышенной смертностью неоднозначны. Традиционным является мнение о том, что ночная гипогликемия, приводящая к гиперактивации симпатической нервной системы, приводит к увеличению интервала Q-T и желудочковым нарушениям ритма, является причиной внезапной смерти этих больных [2]. В этой связи особого внимания заслуживают результаты исследования ACCORD, в котором было показано, что интенсивный гликемический контроль ассоциирован с увеличением смертности [13]. Субанализ результатов исследования ACCORD по возрастным группам пациентов не выявил увеличения сердечно-сосудистой смертности в старшей возрастной подгруппе с "интенсивным" гликемическим контролем, увеличение риска смерти обнаружено, напротив, в более молодой подгруппе с "интенсивным" гликемическим контролем (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,17-2,50). Тем не менее, в исследовании ACCORD смертность была в три раза выше у пациентов любых групп лечения, у которых были эпизоды тяжелой гипогликемии, по сравнению с больными с без эпизодов гипогликемии. В исследовании Veterans Affairs [19] было установлено, что наличие 2 и более эпизодов тяжелой гипогликемии ассоциировано с увеличением ОР а внезапной смерти на 88%. Можно предположить, что увеличение смертности, даже несвязанное напрямую с более низким уровнем HbA1c, может быть обусловлено именно гипогликемией или другими факторами, взаимосвязанными с низким уровнем HbA1c (например, плохое питание) [2].

В гериатрии существуют специальные понятия, отражающие особенности патогенеза, клинических проявлений и подходов к профилактике и лечению больных пожилого и старческого возраста [20]. Так, под гериатрическим синдромом понимают возраст-ассоциированное многофакторное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни пожилого человека, повышающее риск неблагоприятных исходов и функциональных нарушений [20]. Под неблагоприятными исходами в гериатрии рассматривают смерть, зависимость от посторонней помощи, повторные госпитализации, потребность в долгосрочном уходе [20]. В отличие от традиционного клинического синдрома, гериатрический синдром не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма [20]. К гериатрическим синдромам относятся старческая астения (СА) или "хрупкость", деменция, делирий, депрессия, синдром поведенческих и психических нарушений у пациентов с деменцией, падения, остеопороз, саркопения, функциональные нарушения, снижение мобильности, нарушение равновесия, головокружение, ортостатический синдром, снижение зрения, снижение слуха, недержание мочи/кала, констипационный

синдром, недостаточность питания (мальнутриция), обезвоживание, дисфагия, пролежни, нарушение сна, одышка, анемия, дегидратация, болевой синдром, полипрагмазия, одиночество, социальная изоляция [20]. Рассмотрим возможную взаимосвязь гипогликемии с некоторыми гериатрическими синдромами.

### **Гипогликемия и функциональная активность.**

**Под базовой функциональной активностью** понимают способность человека самостоятельно выполнять элементарные действия по самообслуживанию (личная гигиена, прием пищи, одевание, прием ванны, посещение туалета, перемещение на небольшие расстояния, подъем по лестнице, контролирование мочеиспускания и дефекации), а **под инструментальной функциональной активностью** - способность самостоятельно выполнять, более сложные действия по самообслуживанию, чем относящиеся к категории базовой (пользование телефоном, покупки, приготовление пищи, работа по дому, пользование транспортом, стирка, уборка, контроль финансов, а также прием лекарственных препаратов) [20].

В тайваньском исследовании 234 жителей (средним возрастом  $77,5 \pm 10,9$  лет), проживающих в учреждениях долгосрочного ухода, из которых 35,5% имели СД, гипогликемия была связана с инвалидизацией и сниженной функциональной активностью [6]. Так, средний балл индекса Бартел, с помощью которого оценивают функциональную активность, был ниже у пациентов с эпизодами гипогликемии по сравнению с больными с ее отсутствием (22,5 и 38,2 баллов, соответственно). Полная потеря автономности, определяемая как значение индекса Бартел менее 30, также была более распространена у пациентов с гипогликемией (69,2% и 50%, соответственно) [6]. **Под автономностью в гериатрии понимают** независимость человека от посторонней помощи и способность самостоятельно принимать решения [20].

Наличие рецидивирующей гипогликемии необходимо заподозрить при более низких уровнях HbA1C [2,12]. Имеются данные, что у больных пожилого и старческого возраста с СД, проживающих в домах долговременного ухода, более низкие значения HbA1C ассоциированы со снижением функциональной активности. Так, среди жителей США, проживающих в домах престарелых (средний возраст  $80 \pm 9$  лет), пожилые люди с HbA1C 8,0-8,9% имели статистически значимо более низкий риск снижения функциональной активности или случаев смерти (период наблюдения - 2 года), по сравнению с больными с HbA1C 7,0-7,9% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79-0,99%) независимо от возраста, пола, расы и сопутствующих заболеваний [21]. В итальянском исследовании у жителей домов долговременного ухода также обнаружена ассоциация сниженной

функциональной активности с более интенсивным гликемическим контролем и наличием эпизодов гипогликемии [22].

### **Падения и переломы.**

**Падения у лиц пожилого и старческого возраста** встречаются часто, при этом с увеличением **возраста** риск **падений** возрастает [12]. Ежегодно в мире примерно у одной трети людей в возрасте 65 лет и старше бывает хотя бы один случай падения [23]. Падения являются основной причиной смерти в результате несчастных случаев и непреднамеренных травм среди взрослых в возрасте 65 лет и старше [24].

Гипогликемия ведет к значительному увеличению риска случайных падений у пациентов с СД (скорректированное ОШ 1,36, 95% ДИ 1,13-1,65,  $p < 0,001$ ) [25]. В этом исследовании участвовали 33 492 больных СД (средний возраст 60 лет). В стратифицированном по возрасту анализе риска падений он оказался в два раза выше у пожилых больных СД ( $\geq 65$  лет) по сравнению с более молодыми. Гипогликемия у пожилых пациентов оказалась статистически значимо ассоциированной с повышением риска падения на 50% (скорректированное ОШ 1,52, 95% ДИ 1,18-1,95) [25]. В японском исследовании также обнаружено, что эпизоды гипогликемии были статистически значимым фактором риска развития падений у пожилых (средний возраст 76 лет) пациентов с СД [26].

Косвенным доказательство взаимосвязи падений с эпизодами гипогликемии является их ассоциация с более низкими уровнями HbA1c [27-29]. Так, в одном из исследований, в котором участвовали 446 пожилых больных СД (средний возраст  $73,6 \pm 2,7$  лет, период наблюдения - 4,9 года), их разделили на 2 группы в зависимости от уровня HbA1C (HbA1C  $\leq 6\%$  и HbA1C  $> 8\%$ ) и обнаружили, что у пациентов в группе интенсивного гликемического контроля, которые находились на терапии инсулином, имеется увеличение риска падений (ОР 4,36, 95% ДИ 1,32-14,46) [27]. У тех пациентов, кто лечился пероральными сахароснижающими препаратами, но не инсулином, риск падений был одинаков в обеих группах (HbA1c  $\leq 6\%$  и HbA1c  $> 8\%$ : ОР 1,29, 95% ДИ 0,65-2,54). По мнению авторов, эти факты могут свидетельствовать о том, что причиной повышения риска падений явился не интенсивный гликемический контроль сам по себе, а, скорее всего, это - результат более частых эпизодов гипогликемии, возникавших у больных, получающих терапию инсулином [27]. Сходные данные получены в ретроспективном исследовании пожилых больных ( $\geq 75$  лет) с СД ( $n=111$ ): низкий уровень HbA1c  $\leq 7\%$  был статистически значимо ассоциирован с увеличением риска падения - на 32% (ОР 2,71, 95% ДИ 1,10- 6,67) по сравнению с HbA1c  $> 7\%$  [28]. Ретроспективный

анализ медицинской документации жителей домов долговременного ухода показал, что распространенность падений была статистически значимо выше у лиц с HbA1c <7 по сравнению с HbA1c > 9% во всех возрастных группах (65-74, 75-84 и 85+ лет) [29].

По сравнению с более молодыми людьми, пожилые люди чаще страдают от переломов, в большинстве случаев в результате падения [30]. Гипогликемия увеличивает риск переломов [2, 12]. Так, в ретроспективном обсервационном исследовании (база данных Medicare - 361 210 пациентов  $\geq 65$  лет, получающих медикаментозную терапию в связи с наличием СД), наличие в анамнезе факта перелома, связанного с падением (за предшествующий год), встречалось статистически значимо чаще у больных с эпизодами гипогликемии, по сравнению с пациентами с их отсутствием (5,24% и 2,67%,  $p < 0,001$ ). Наличие эпизодов гипогликемии было ассоциировано с увеличением риска падений и переломов на 70% (ОР 1,7, 95% ДИ 1,58- 1,83) [31].

Особое внимание привлечено к переломам бедра, поскольку количество госпитализаций по поводу переломов бедра у пожилых людей превышает 300 000 в год [31], а смертность спустя год после перелома шейки бедра составляет более 25% (данные наблюдательных исследований) [32]. Перелом бедра, который является одной из главных причин инвалидности у лиц старших возрастных групп, также ассоциирован с гипогликемией [2]. В одном из исследований, в котором участвовали 932 больных с СД и переломом бедра (средний возраст  $77,3 \pm 7,7$  лет), пациенты с более интенсивным гликемическим контролем (HbA1C <6% и 6,1-7,0%) имели более высокий риск перелома бедра, чем больные с HbA1C > 8% (ОР 3,01, 95% ДИ 2,01-4,51,  $p < 0,001$  и ОР 2,34, 95% ДИ 1,71-3,22,  $p < 0,001$ , соответственно) [33]. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, расовой принадлежности, длительности СД и сопутствующим заболеваниям. Кроме того, было выявлено, что инсулинотерапия ассоциирована с более высоким риском перелома бедра у мужчин (ОР 3,20, 95% ДИ 1,32-7,74).

Однако, в нескольких более поздних исследованиях, не обнаружено увеличение частоты переломов бедра у пациентов пожилого возраста с СД и более низкими уровнями HbA1C (6,5-6,9%, 6-7%, <7,5%, периоды наблюдения 3,3 года, 7,4 года, 12 лет [34-37]. По-видимому, это связано с тем, что пациенты, участвовавшие в этих исследованиях, получали сахароснижающие препараты с низкой вероятностью развития гипогликемии. Это еще раз косвенно свидетельствует в пользу гипотезы, что не уровень HbA1C сам по себе влияет на риск переломов, а именно частота гипогликемий. В ретроспективном анализе результатов исследования ACCORD [38] также не выявлено статистически значимых различий в частоте переломов (учитывали переломы бедра, лодыжки и предплечья) между группами интенсивного и стандартного гликемического контроля.

## **Гипогликемия, когнитивные нарушения и деменция.**

СД2 является одним из главных факторов риска развития когнитивных нарушений и деменции, прежде всего у больных пожилого и старческого возраста [39]. При СД2 особенно сильно страдают управляющие функции, внимание и скорость когнитивных процессов [39]. Сегодня известно много патогенетических механизмов влияния СД на развитие когнитивных нарушений и деменции, они сложны и многообразны. К наиболее значимым относят нарушение нейрогенеза, нарушение целостности гемато-энцефалического барьера, системные воспалительные реакции, гипер- и гипогликемию, инсулинорезистентность, дисфункцию сосудов микроциркуляторного русла и повышение уровня глюкокортикостероидов [39]. С нарушением когнитивных функций и развитием деменции могут быть связаны рецидивирующие эпизоды гипогликемии [2, 12]. Этому вопросу в последние годы уделяется все больше внимания. Так, в ретроспективном исследовании R.A. Whitmer и соавт. [40] проанализированы данные 16 667 пожилых пациентов (средний возраст - 65 лет) с СД: риск развития деменции был увеличен на 26% (ОШ 1,26, 95% ДИ 1,10-1,49), 80% (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,37-2,36) и 94% (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,42- 2,64) у пациентов с наличием одного, двух или более двух эпизодов тяжелой гипогликемии (потребовавшей госпитализации или обращения за неотложной помощью), соответственно, независимо от интенсивности гликемического контроля, группы применяемых сахароснижающих препаратов и сопутствующих заболеваний. Относительный риск развития деменции у пациентов с наличием эпизодов гипогликемии составил 2,39% (95% ДИ 1,72%- 3,01%) в год, по сравнению с теми, у кого не было подобных эпизодов [40].

В когортном наблюдательном исследовании the Fremantle Diabetes Study [41, 42], в котором приняли участие 302 больных с СД (средний возраст  $75,7 \pm 4,6$  лет), была обнаружена взаимосвязь между наличием эпизодов тяжелой гипогликемии и состоянием когнитивных функций. Пациенты с деменцией (16% пациентов) или когнитивными нарушениями (14%) значительно чаще госпитализировались в связи с развитием гипогликемии, чем пациенты с сохранными когнитивными функциями (3,8%), эти различия были статистически значимы ( $p = 0,004$ ). В то же время статистически значимых взаимосвязей между наличием гипогликемии (по данным историй болезни) и когнитивным снижением в подгруппе больных без деменции обнаружено не было. Однако это исследование имеет ряд ограничений: небольшое количество участников (205 пациентов) и небольшой период наблюдения (18 месяцев) [42].

В кросс-секционном исследовании the Edinburgh Type 2 Diabetes Study [43] (1 066 больных СД 2 типа, средний возраст  $67,9 \pm 4,2$  года) было обнаружено, что пациенты, которые сообщили о по меньшей мере одном эпизоде тяжелой гипогликемии, имели худшие показатели при тестировании когнитивных функций с помощью нескольких когнитивных тестов, оценивающих управляющие функции ( $p < 0,001$ ), независимо от длительности заболевания, наличия сосудистых факторов риска или сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, прослеживалась статистически значимая ассоциация между худшими результатами тестов, оценивающих состояние когнитивных функций, и большей частотой эпизодов тяжелой гликемии в течение года, предшествующего когнитивному тестированию [43].

В субисследовании ACCORD MIND [44] (средний возраст пациентов 63 года) пациентам с СД2 исходно и через 40 месяцев было проведено когнитивное тестирование (тест символично-цифрового кодирования) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. При повторном МРТ-обследовании в конце периода наблюдения у пациентов в группе интенсивного контроля глюкозы обнаружен большой объем вещества мозга, тогда как различий в результатах когнитивного тестирования выявлено не было.

В проспективном исследовании the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) study [45], у пожилых больных СД2, у которых был по крайней мере один эпизод гипогликемии, выявлено двукратное повышение риска развития деменции, по сравнению с пациентами без верифицированных эпизодов гипогликемии (34,4% и 17,6%,  $p < 0,001$ ). Сходные результаты получены в проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в Корее: обнаружена линейная зависимость между количеством эпизодов гипогликемии и риском развития деменции (период наблюдения около 3,5 лет) [46]. После коррекции на данные анамнеза и принимаемые лекарственные препараты выявлено, что у больных с наличием  $\geq 1$  эпизода гипогликемии риск деменции повышен в 2,7 раза (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,08- 6.69), подобной закономерности в отношении риска развития недементных когнитивных нарушений отмечено не было.

Отдельного внимания заслуживает проблема гипогликемии у пациентов с СД и деменцией. В этой группе больных риск гипогликемии, по-видимому, выше, в связи с тем, что такие пациенты не могут адекватно выполнять медицинские предписания, кроме того, у них часто имеет место нарушение питания [12]. Имеются данные, что у пациентов с СД 2, получающих лечение препаратами инсулина или сульфонилмочевины, частота тяжелой гипогликемии, требующие медикаментозной коррекции, и гипогликемической комы были статистически значимо выше при наличии деменции по сравнению с больными СД2 без деменции ( $14,8 \pm 0,6$  и  $10,4 \pm 0,2$  случая на 100 пациентов-лет,  $p < 0,001$ ,  $7,6 \pm 0,4$  против

3,9±0,1 событий на 100 пациентов-лет,  $p < 0,001$ , соответственно). В этом исследовании большая часть больных страдала сосудистой деменцией [47]. Представляет также интерес ретроспективный анализ данных исследования ACCORD [48]: снижение на 5 баллов результатов теста символично-числового кодирования за более чем 3-летний период наблюдения был статистически значимым предиктором развития первого эпизода гипогликемии, требовавшего обращения за медицинской помощью (ОШ 1,13, 95% ДИ 1,08-1,18). Повторное тестирование когнитивных функций через 20 месяцев обнаружило, что когнитивное снижение приводило к увеличению риска гипогликемии в большей степени у тех больных, у которых были с самыми низкими результаты когнитивного теста при исходном визите, при этом результаты были сопоставимы в группах интенсивного и стандартного гликемического контроля. В крупном исследовании, в котором анализировали данные 479,9 тыс. больных в возрасте  $\geq 65$  лет с СД, гипогликемия чаще встречалась у больных с деменцией и когнитивными нарушениям, принимавшими инсулин (26,5% и 19,5%, соответственно), чем у тех, у кого ни было ни того, ни другого (14,4%) [49]. Риск развития гипогликемии был статистически значимо выше, как у больных с деменцией (скорректированное ОШ 1,58, 95% ДИ 1,53-1,62), так и у пациентов с недементными когнитивными нарушениями (скорректированное ОШ 1,13, 95% ДИ 1,08-1,18).

Таким образом, взаимосвязь между гипогликемией, когнитивными нарушениями и деменцией сложна и, по всей вероятности, двунаправлена. С одной стороны, имеются данные о том, что у пожилых больных СД2 эпизоды гипогликемии, особенно тяжелой гипогликемии, ассоциированы с когнитивными нарушениями и повышенным риском развития деменции. С другой стороны, для больных СД2 с уже имеющейся деменцией характерен повышенный риск развития гипогликемий, поскольку у них имеются специфические проблемы с приверженностью к приему сахароснижающих препаратов, особенно препаратов инсулина, а также проблемы с питанием. В свете вышеизложенного очевидно, что вопросы оптимизации сахароснижающей фармакотерапии у больных старших возрастных групп нуждаются в активной разработке с применением методов доказательной медицины.

### **Гипогликемия, саркопения и синдром старческой астении.**

У больных СД, по всей вероятности, происходит увеличение темпов прогрессирования синдрома саркопении. Саркопения - гериатрический синдром, характеризующийся прогрессирующей генерализованной потерей массы и силы скелетных мышц, повышающий риск неблагоприятных исходов (формирование

зависимости от посторонней помощи, снижение качества жизни, смерть) [20]. Так, в исследовании JSW Lee и соавт. [50], в котором участвовали 3 153 пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, за 4 года наблюдения потеря аппендикулярной мышечной массы была вдвое выше у мужчин с СД, чем у мужчин без СД (3,0% и 1,5%, соответственно), и в 1,8 раза выше у женщин с СД, чем у женщин без СД (3,4 % и 1,9%, соответственно). Патогенетические механизмы, объясняющие эти результаты, могут быть связаны с уменьшением синтеза мышечных белков, что, в свою очередь, обусловлено снижением уровня тестостерона, инсулиноподобного фактора роста 1 и усиления распада белков мышечной ткани в связи с **увеличением** производства провоспалительных цитокинов (усиление процессов воспаления) [50]. СД также обуславливает развитие саркопении из-за катаболического эффекта дефицита инсулина и увеличения накопления липидов внутри скелетных мышц [51]. В другом исследовании M Leenders и соавт. [52] обнаружили у пациентов с СД2 более быстрые темпы потери мышечной массы бедра, мышечной силы и увеличение времени выполнения теста "Подъем со стула" по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена. Есть ряд дополнительных факторов, которые характерны для больных СД и которые косвенно могут приводить к потере мышечной массы и развитию синдрома саркопении: невозможность оптимального питания из-за стоматологических проблем (плохой зубной ряд), сухости во рту, снижения вкуса и аппетита [53].

**Старческая астения (СА)** - гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти [20]. Синдром старческой астении очень тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с мультиморбидностью, его наличие принципиально влияет на тактику ведения пациентов. Выделяют также **преастению** - состояние, предшествующее развитию синдрома СА, характеризующееся наличием отдельных ее признаков, количественно не достаточных для постановки диагноза СА [20].

Связь между эпизодами гипогликемии и СА, с большой долей вероятности, является двухсторонней [2]. Так, с одной стороны, пожилые пациенты с СД и/или гипергликемией имеют повышенный риск развития "хрупкости" [54]. В проспективном американском исследовании (пациенты в возрасте  $\geq 65$  лет, период наблюдения 4,8 года) [55] частота развития синдрома СА составила 37% у пожилых больных СД и 30,4% - у лиц без СД (ОШ: 1,52, 95% ДИ 1,19-1,94). В испанском когортном наблюдательном исследовании (пациенты в возрасте  $\geq 60$  на момент включения в исследование, период

наблюдения 3,5 года) частота развития синдрома СА составила 11,3% для пожилых больных с СД, по сравнению с 5,4% среди лиц без СД [56].

При этом у больных СД, уровни HbA1C как больше, так и меньше медианы (7,6%) были ассоциированы с повышенным риском развития синдрома СА [55]. В проспективном исследовании женщин в возрасте 70-79 лет, HbA1c  $\geq 8,0\%$  на исходном визите (по сравнению с  $< 5,5\%$ ) был ассоциирован с трёхкратным повышенным риском развития синдрома СА (период наблюдения - более 8 лет [57].

С другой стороны, синдром СА, особенно саркопения и/или деменция, являются факторами риска гипогликемии, что замыкает порочный круг [2].

### **Заключение.**

Таким образом, гипогликемии, в том числе тяжелые, у пациентов пожилого и старческого возраста встречаются чаще, чем у более молодых лиц. При этом у больных старших возрастных групп эпизоды гипогликемии нередко имеют особую клиническую картину, являются маскированными, в связи с чем истинная их распространенность остаётся недооцененной. Согласно данным исследований, гипогликемические состояния у пациентов пожилого и старческого возраста ассоциируются с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений, деменции, падений и переломов, синдрома СА, саркопении, снижением функциональной активности, потерей автономности, инвалидизацией и смертностью. Повышенный риск развития гипогликемии у лиц данной возрастной группы обусловлен общим состоянием здоровья, длительностью СД2, наличием сопутствующих заболеваний, полипрагмазией и нарушением схемы питания.

Профилактика гипогликемии должна быть одной из главных целей лечения, направленного на контроль уровня глюкозы крови у пациентов пожилого и старческого возраста с СД2. Она должна включать в себя как комплекс немедикаментозных мероприятий, так и оптимизацию фармакотерапии, заключающуюся в применении сахароснижающих препаратов с низким риском развития гипогликемии, в частности, инсулинов пролонгированного действия. Что касается немедикаментозных мероприятий у данной категории больных, то здесь особое внимание следует уделять рациону питания, в котором, с одной стороны, должно быть оптимальным образом распределено потребление углеводов в течение дня для поддержания эугликемии, а, с другой стороны, включены продукты питания, способные поддержать уровень мышечной массы. Другими подходами к профилактике эпизодов гипогликемии могут стать разумное увеличение физической активности и более консервативные принципы контроля уровня глюкозы

крови у "хрупких" пациентов с СД (например, перенос фокуса в большей степени на поддержание ежедневного должного уровня гликемии, а не долгосрочную стратегию контроля HbA1C).

Профилактика гипогликемии у пациентов с СД старших возрастных групп позволит снизить риски развития осложнений (сердечно-сосудистые события, деменция, падения и переломы), потери автономности, инвалидизации, смерти, улучшит качество жизни этих больных.

#### Список литературы.

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. ISBN 978-5-91487-136-6 DOI: 10.14341/DM221S1
2. Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in Older People - A Less Well Recognized Risk Factor for Frailty. *Aging and disease*. 2015;6(2):156-167. <http://dx.doi.org/10.14336/AD.2014.0330>
3. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:122. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-11-122>
4. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Gitt AK. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes - an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocr Disord*. 2012;12:23. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-23>
5. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440360095010>
6. Chen LK, Lin MH, Lai HY, Hwang SJ. Care of patients with diabetes mellitus in long-term care facilities in Taiwan: diagnosis, glycemic control, hypoglycemia, and functional status. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1975-1976. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01904.x>
7. Abdelhafiz AH, Bailey C, Loo BE, Sinclair A. Hypoglycemic symptoms and hypoglycemia threshold in older people with diabetes-a patient perspective. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(10):899-902. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0351-x>
8. Bonds DE, Miller ME, Dudl J, Feinglos M, Ismail-Beigi F, Malozowski S, Seaquist E, Simmons DL, Sood A. Severe hypoglycemia symptoms, antecedent behaviors, immediate consequences and association with glycemia medication usage: Secondary analysis of the

- ACCORD clinical trial data. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:5.  
<https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-5>
9. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>
  10. Noale M, Veronese N, Cavallo Perin P, Pilotto A, Tiengo A, Crepaldi G, Maggi S. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.* 2016;53(2):323-30. <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0790-4>
  11. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging.* 2004;21(8):511-30.  
<https://doi.org/10.2165/00002512-200421080-00003>
  12. Quartuccio M, Buta B, Kalyani RR. Comparative Effectiveness for Glycemic Control in Older Adults with Diabetes. *Curr Geri Rep* 2017;6:175–186.  
<https://doi.org/10.1007/s13670-017-0215-z>
  13. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2545-59.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>
  14. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0808431>
  15. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–2572.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>
  16. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ.* 2013;347:f4533. <https://doi.org/10.1136/bmj.f4533>

17. Goto A, Goto M, Terauchi Y, Yamaguchi N, Noda M. Association Between Severe Hypoglycemia and Cardiovascular Disease Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(3):e002875. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.002875>
18. Leong A, Berkowitz SA, Triant VA, Porneala B, He W, Atlas SJ, Wexler DJ, Meigs JB. Hypoglycemia in Diabetes Mellitus as a Coronary Artery Disease Risk Factor in Patients at Elevated Vascular Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):659–668. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3169>
19. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, Erqou S, Sattar N. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;373(9677):1765-1772. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)60697-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)60697-8)
20. Клинические рекомендации. Старческая астения МКБ-10: R-54. Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Москва, 2018, 106 с. [http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya\\_recomend.pdf](http://yakmed.ru/wp-content/uploads/2018/07/Asteniya_recomend.pdf). Published 2018. Accessed December 26, 2018.
21. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, Boscardin WJ, Rice-Trumble K, Lee SJ. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home-eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(7):1215–1221. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04041.x>
22. Abbatecola AM, Bo M, Armellini F, D'Amico F, Desideri G, Falaschi P, Greco A, Guerrini G, Lattanzio F, Volpe C, Paolisso G. Tighter glycemic control is associated with ADL physical dependency losses in older patients using sulfonylureas or mitiglinides: results from the DIMORA study. *Metabolism.* 2015;64(11):1500–1506. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.07.018>
23. Al-Faisal W, Beattie L, Fu H, James K, Kalula S, Krishnaswamy B. WHO global report on falls prevention in older age. [http://www.who.int/violence\\_injury\\_prevention/publications/other\\_injury/falls\\_prevention.pdf?ua=1](http://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/other_injury/falls_prevention.pdf?ua=1). Updated 2007. Accessed 26.12.2018.
24. Sleet DA, Moffett DB, Stevens J. CDC's research portfolio in older adult fall prevention: a review of progress, 1985–2005, and future research directions. *J Saf Res.* 2008;39(3):259–267. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2008.05.003>
25. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, Frier BM. Hypoglycemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-

- insulin anti-diabetes drugs. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(4):335-41. <https://doi.org/10.1111/dom.12031>
26. Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R, Tsuboi Y, Sato K, Tamura Y, Mori S, Ito H, Araki A. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complicat.* 2015;29(7):898–902. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.016>
  27. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, Shorr RI, Vinik AI, Odden MC, Park SW, Faulkner KA, Harris TB; Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31(3):391-396. <https://doi.org/10.2337/dc07-1152>
  28. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The Relationship Between Glycemic Control and Falls in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(12):2041–2044. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01430.x>
  29. Davis KL, Wei W, Meyers JL, Kilpatrick BS, Pandya N. Association between different hemoglobin A1c levels and clinical outcomes among elderly nursing home residents with type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(10):757–62. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2014.06.007>
  30. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and fractures: a systematic approach to screening and prevention. *Maturitas.* 2015;82(1):85–93. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.06.035>
  31. Johnston SS, Conner C, Aagren M, Ruiz K, Bouchard J. Association between hypoglycemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab.* 2012;14(7):634–643. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x>
  32. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention. Hip Fractures Among Older Adults. <https://www.cdc.gov/homeandrecreationsafety/falls/adulthipfx.html>. Published 2016. Accessed December 27, 2018.
  33. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, Kivelä S-L. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older - a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:105. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-105>
  34. Puar TH, Khoo JJ, Cho LW, Xu Y, Chen YT, Chuo AM, Poh CB, Ng JM. Association Between Glycemic Control and Hip Fracture. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1493-1497. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04052.x>

35. Conway BN, Long DM, Figaro MK, May ME. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;115:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.03.009>
36. Li CI, Liu CS, Lin WY, Meng NH, Chen CC, Yang SY, Chen HJ, Lin CC, Li TC. Glycated hemoglobin level and risk of hip fracture in older people with type 2 diabetes: a competing risk analysis of Taiwan Diabetes Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1338–1346. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2462>
37. Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GH, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, Stolk L, Oei EH, van Meurs JB, Janssen JA, Hofman A, van Leeuwen JP, Witteman JC, Pols HA, Uitterlinden AG, Klaver CC, Franco OH, Rivadeneira F. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1619–28. <https://doi.org/10.2337/dc12-1188>
38. Schwartz AV, Margolis KL, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Ambrosius WT, Bonds DE, Josse RG, Schnall AM, Simmons DL, Hue TF, Palermo L, Hamilton BP, Green JB, Atkinson HH, O'Connor PJ, Force RW, Bauer DC. Intensive glycemic control is not associated with fractures or falls in the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1525–1531. <https://doi.org/10.2337/dc11-2184>
39. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., Реброва Е.В., Борисов М.С. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов. *Сахарный диабет.* 2018;21(4):307-318. [Ostroumova OD, Surkova EV, Chikh EV, Rebrova EV, Borisov MS. 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>
40. 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;301:1565-1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
41. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Starkstein SE, Clarnette RM, Foster JK, Almeida OP, Davis TM. Predictors of cognitive impairment and dementia in older people with diabetes. *Diabetologia.* 2008;51(2):241–248. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0894-7>
42. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SG, Jacobs IG, Almeida OP, Davis TM. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2009;52(9):1808–1815. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1437-1>

43. Aung PP, Strachan MWJ, Frier BM, Butcher I, Deary IJ, Price JF; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Severe hypoglycemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet. Med.* 2012;29(3):328–336. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03505.x>
44. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):969–77. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70188-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70188-0)
45. 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):1300–6.  
Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Shorr RI, Metti A, Schwartz AV for the Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA internal medicine.* 2013;173(14):1300-1306. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.6176>
46. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Baik SH, Park Y, Nam MS, Lee KW, Chun KH, Woo JT, Kim YS. Hypoglycemia is associated with dementia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis based on the Korea National Diabetes Program Cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;122:54–61. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.09.027>
47. Prinz N, Stingl J, Dapp A, Denkinger MD, Fasching P, Jehle PM, Merger S, Mühlendorfer S, Pieper U, Schuler A, Zeyfang A, Holl RW; DPV initiative. High rate of hypoglycemia in 6770 type 2 diabetes patients with comorbid dementia: a multicenter cohort study on 215,932 patients from the German/Austrian Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;112:73–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.026>
48. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffee T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. 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):787–93. <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
49. Feil DG, Rajan M, Soroka O, Tseng CL, Miller DR, Pogach LM. Risk of Hypoglycemia in Older Veterans with Dementia and Cognitive Impairment: Implications for Practice

- and Policy. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(12):2263–2272. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03726.x>
50. Lee JSW, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults. *Diabet Med.* 2010;27(12):1366–1371. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03118.x>
51. Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: Two sides of the same coin. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:540-541. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.004>
52. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, Adam JJ, van Kranenburg J, Nilwik R, van Loon LJ. Patients with type 2 diabetes show a greater decline in muscle mass, muscle strength, and functional capacity with aging. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):585-592. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.02.006>
53. Rizvi AA. Nutritional challenges in the elderly with diabetes. *Intern J Diabetes Mellitus,* 2009;1(1):26–31. <https://doi.org/10.1016/j.ijdm.2009.05.002>
54. Kalyani RR, Egan JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2013;42(2):333–347. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.010>
55. Zaslavsky O, Walker RL, Crane PK, Gray SL, Larson EB. Glucose levels and risk of frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1223–1229. <https://doi.org/10.1093/gerona/glw024>
56. Garcia-Esquinas E, Graciani A, Guallar-Castillon P, Lopez-Garcia E, Rodriguez-Manas L, Rodriguez-Artalejo F. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):748–54. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.04.008>
57. Kalyani RR, Tian J, Xue QL, Walston J, Cappola AR, Fried LP, Brancati FL, Blaum CS. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(9):1701–1707. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04099.x>

### **Публикация.**

Остроумова О.Д., Стародубова А.В., Дё В.А., Кочетков А.И., Викентьев Д.В. Гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2-го типа: возможные риски и пути профилактики. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):109-117. <https://doi.org/10.17116/profmed201922011109>