

НАРУШЕНИЕ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

© В.В. Климонтов*

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

Нарушенное распознавание гипогликемии (НРГ) – частое осложнение инсулинотерапии. Периодические проблемы с распознаванием гипогликемии испытывают до половины больных сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа, получающих инсулин, а 15–25% больных имеют постоянное нарушение распознавания.

Краеугольным камнем в развитии НРГ является рекуррентная гипогликемия. Повторные эпизоды гипогликемии нарушают нейрогуморальный ответ на гипогликемию, уменьшают ее симптоматику и индуцируют неадекватную адаптацию головного мозга к низкому содержанию глюкозы. В связи с этим НРГ можно рассматривать как одно из проявлений феномена «метаболической памяти» при СД.

Наличие НРГ ассоциировано с повышенным риском тяжелой гипогликемии, страхом гипогликемии и когнитивной дисфункцией. Комбинация этих симптомов составляет синдром НРГ. Развитие НРГ становится серьезным барьером в управлении СД.

Растущий объем данных свидетельствует об обратимости НРГ. Основой тактики ведения больных с НРГ является профилактика новых эпизодов гипогликемии. Структурированное обучение по специальным программам с психологической поддержкой является наиболее доказанным терапевтическим подходом к коррекции НРГ. Технологические подходы: постоянная подкожная инфузия инсулина, непрерывный мониторинг гликемии в режиме реального времени, системы для введения инсулина с замкнутым контуром («искусственная поджелудочная железа»), трансплантация панкреатических островков показали эффективность в коррекции НРГ в ряде клинических исследований.

Ведение пациентов с СД и синдромом НРГ требует значительных временных и финансовых затрат. Для коррекции НРГ может быть рекомендован пошаговый подход, предусматривающий персонализацию инсулинотерапии, терапевтическое обучение и высокие медицинские технологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; гипогликемия; инсулин; головной мозг; глюкоза

IMPAIRED HYPOGLYCEMIA AWARENESS IN DIABETES: EPIDEMIOLOGY, MECHANISMS AND THERAPEUTIC APPROACHES

© Vadim V. Klimontov*

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Impaired awareness of hypoglycemia (IAH) is a frequent complication of insulin therapy. Up to half insulin-treated individuals with type 1 and type 2 diabetes report the problems with hypoglycemia awareness, and 15–25% of patients have a permanent IAH.

A recurrent hypoglycemia is a cornerstone in IAH formation. The repeated episodes of hypoglycemia impair neurohumoral response to hypoglycemia, reduce its symptoms and induce inadequate brain adaptation to low glucose levels. In this regard, the IAH phenomenon can be considered as an example of "metabolic memory" in diabetes.

The IAH is associated with episodes of severe hypoglycemia, fear of hypoglycemia and cognitive dysfunction. These associates can be combined into IAH syndrome. Development of IAH becomes a serious barrier in diabetes management.

A growing body of evidence indicates that IAH is a reversible condition. If the syndrome is present, the hypoglycemia avoidance should be primary goal of the treatment. Structured training under specialized programs with psychological support is the most reasonable therapeutic approach to IAH amending. Technological approaches, including continuous subcutaneous insulin infusion, real-time continuous glucose monitoring, closed-loop insulin delivery systems ("artificial pancreas"), and islet transplantation also showed efficacy in hypoglycemia awareness improvement in some clinical studies.

The diabetes management in patients with IAH is time-consuming and expensive. Therefore, step-by-step approach, from insulin personalization and therapeutic training to advanced medical technologies, should be recommended for these patients.

KEYWORDS: diabetes; hypoglycemia; insulin; brain; glucose

Нарушение распознавания гипогликемии (НРГ) – нередкая проблема у больных сахарным диабетом (СД), получающих инсулин. Развитие НРГ становится серьезным препятствием в управлении СД, повышает риск тяжелой гипогликемии, снижает качество жизни [1]. Несмотря на то что о феномене НРГ известно с 20-х годов прошлого столетия [2], существенный прогресс в изучении этого осложнения достигнут лишь в последние годы.

В данном обзоре обобщены сведения об эпидемиологии, факторах риска, механизмах формирования, диагностике и подходах к коррекции НРГ у больных СД. Поиск источников проведен по ключевым словам «hypoglycemia awareness» в базах данных Medline/Pubmed, Web of Science с неограниченной глубиной поиска по годам, а также в материалах конгрессов Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD), Американской диабетической ассоциации (ADA) и Международной федерации диабета (IDF) за период 2015–2017 гг. Поиск русскоязычных ресурсов осуществлен по ключевым словам «распознавание гипогликемии» в базе данных E-library.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СПОСОБНОСТЬ РАСПОЗНАВАТЬ ГИПОГЛИКЕМИЮ

Распознавание гипогликемии определяется физиологическими реакциями организма на снижение концентрации глюкозы в крови, а также способностью головного мозга надлежащим образом воспринимать и обрабатывать эти реакции. Традиционно симптомы гипогликемии делят на вегетативные, связанные с активацией автономной нервной системы и выбросом контринсулярных гормонов (прежде всего катехоламинов), и нейрогликопенические, обусловленные низким поступлением глюкозы в нейроны головного мозга. В принципе, для распознавания гипогликемии как таковой имеет значение наличие любого начального симптома (вегетативного, нейрогликопенического или неопределенного ощущения «плохого самочувствия»), который пациент соотносит с развивающейся гипогликемией, а не всего спектра симптомов. Вместе с тем для эффективного самостоятельного купирования гипогликемии наиболее важны вегетативные симптомы, поскольку тяжелая нейрогликопения может сделать невозможными эффектив-

ные действия по самостоятельному купированию гипогликемии пациентом [2].

На способность распознавать гипогликемию влияет как выраженность, так и скорость падения концентрации глюкозы, а также предшествующий уровень гликемии. У пациентов с длительной предшествующей гипергликемией симптомы гипогликемии могут появляться при снижении концентрации глюкозы до формально нормальных значений. Напротив, у ряда больных с жестким гликемическим контролем симптомы гипогликемии появляются при очень низких концентрациях глюкозы. Затрудняет распознавание гипогликемии перенесенная накануне гипогликемия [3] или интенсивная физическая нагрузка [4].

Способность чувствовать и интерпретировать симптомы гипогликемии зависит не только от физиологических, но и от поведенческих, психологических и внешних факторов (табл. 1). Фон настроения, способность концентрировать внимание, сонливость влияют на эффективность распознавания гипогликемии. Внешние обстоятельства могут способствовать или препятствовать распознаванию. Так, окружающие люди могут первыми обратить внимание больного на симптомы или признаки низкого уровня глюкозы. Избыточное потоотделение в жаркую погоду или дрожь в холодную могут вести к неправильной интерпретации симптомов. Прием неселективных бета-блокаторов, алкоголя, наркотиков, транквилизаторов и других психотропных препаратов может существенно ухудшить распознавание [1, 2].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Общепринятого определения НРГ не существует. В клинической практике под НРГ часто понимают состояние, при котором нейрогликопенические симптомы гипогликемии появляются раньше автономных или вообще без последних. Согласно другому определению, НРГ – это неспособность распознавать значительное снижение концентрации глюкозы ниже нормального уровня [1].

Формирование феномена НРГ представляет собой континуум от нормы до полной неспособности распознавать гипогликемию. Большинство пациентов сообща-

Таблица 1. Факторы, влияющие на способность распознавать гипогликемию

Физиологические	Поведенческие и психологические	Фармакологические
<ul style="list-style-type: none"> Выраженность вегетативных симптомов Выраженность нейрогликопении Скорость снижения концентрации глюкозы в крови Качество контроля гликемии в предшествующий период Недавно перенесенная гипогликемия Недавняя физическая нагрузка 	<ul style="list-style-type: none"> Предыдущий опыт гипогликемии Принятие/отрицание проблемы гипогликемии Стремление к жесткому поддержанию нормогликемии Терапевтическое обучение Настроение Концентрация внимания Сонливость Внешние отвлекающие факторы 	<ul style="list-style-type: none"> Бета-блокаторы (неселективные) Наркотические и психотропные препараты Алкоголь

ют, однако, не о полной потере распознавания, а об изменении «набора» и/или последовательности появления симптомов гипогликемии по мере течения СД. Другой характеристикой НРГ является возникновение симптомов на более низких, чем прежде, значениях глюкозы в крови [5].

Для определения наличия и выраженности НРГ предложено несколько методов.

- Метод Gold. Пациент отвечает на вопрос: «Всегда ли Вы чувствуете начало гипогликемии?» Для ответа используется визуальная аналоговая шкала. Варианты ответов варьируют от «1 – всегда чувствую» до «7 – никогда не чувствую». Балл ≥ 4 указывает на НРГ [6].
- Метод Clarke. Используется анкета из 8 вопросов о перенесенных эпизодах гипогликемии, пороге ее распознавания и симптомах. Четыре балла и более свидетельствуют о НРГ [7].
- Метод Pedersen-Bjergaard. Пациент отвечает на вопрос: «Чувствуете ли Вы, когда Ваш сахар ниже нормы?» Варианты ответа: «всегда», «обычно», «иногда», «никогда». Любые ответы, за исключением «всегда», расцениваются как указание на НРГ [8].

Сравнение распространенности НРГ по данным разных методов выявило близкие результаты по методу Gold и Clarke и значительно большую распространенность по методу Pedersen-Bjergaard [9, 10].

Косвенно о наличии НРГ может свидетельствовать большая частота эпизодов биохимической гипогликемии, зафиксированных в ходе самоконтроля или непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), при отсутствии указаний на соответствующие клинические симптомы.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Распространенность

В большинстве исследований распространенность НРГ изучалась среди больных СД 1 типа (СД1). При анкетировании 642 взрослых больных СД1 в Австралии феномен НРГ выявлен в 21% случаев [5]. Сходная распространенность НРГ (17%) зафиксирована среди 435 пациентов с СД1 в Норвегии [11]. При анкетировании 418 больных СД1 по методу Clarke на испанском веб-сайте феномен НРГ выявлен у 23,4% респондентов [12]. Установлено, что НРГ нередко встречается и у детей с СД1. Обследование двух групп детей старше 12 лет с СД1 в одном клиническом центре в Австралии в 2002 и 2015 гг. (413 и 444 ребенка соответственно) выявило НРГ в 33% и 21% случаев [13].

Как уже отмечалось, результаты исследований распространенности феномена НРГ в значительной степени зависят от метода выявления. Так, в исследовании, проведенном в Великобритании, включавшем 140 больных СД1, при использовании метода Gold НРГ выявлено у 24% пациентов, при использовании метода Clarke – у 26%, при применении метода Pedersen-Bjergaard – у 63% обследованных [9]. В другом британском исследовании зафиксирована существенно большая распространенность НРГ у детей с СД1 ($n=98$) при использовании метода Gold по сравнению с методом Clarke: 68,4% и 22,4% соответственно [14]. В Сингапуре при изучении феномена среди больных СД 2 типа (СД2), получавших инсулин,

распространенность НРГ составила 9,6% при оценке по методу Clarke, 13,4% – по методу Gold и 33,2% – по методу Pedersen-Bjergaard [10].

Наиболее крупным международным проектом, в котором оценивалась распространенность НРГ среди больных СД, стало исследование НАТ (Hypoglycemia Assessment Tool). В этом наблюдательном исследовании анализировалась частота эпизодов гипогликемии среди 7787 взрослых больных СД1 и СД 2 типа (СД2), получавших инсулин как минимум в течение года. Исследование проводилось в 24 странах и включало 6-месячную ретроспективную фазу и месячную проспективную фазу. Оценка распознавания гипогликемии в этом исследовании предусматривала градации: норма («всегда»), снижение («обычно»), отсутствие («никогда»). Результаты исследования НАТ были представлены на конгрессе Международной федерации диабета в декабре 2017 г. [15]. Среди больных СД1 отсутствие распознавания гипогликемии выявлено у 16,5%, снижение распознавания – у 38,5%. При СД2 отсутствие распознавания гипогликемии было документировано у 25% обследованных, а снижение распознавания – у 30%. В исследовании НАТ участвовали 605 больных СД1 и 617 больных СД2 из России. Среди российских участников с СД1 о полном отсутствии распознавания гипогликемии сообщили 12,9%, о снижении распознавания – 37,7%, среди пациентов с СД2 данные нарушения выявлены у 21,1% и 32,1% соответственно. Таким образом, исследование НАТ подтвердило значительную распространенность НРГ среди получающих инсулин больных СД1 и СД2 в мире и в России.

Факторы риска

Важнейшим фактором риска развития синдрома НРГ считают перенесенные ранее эпизоды тяжелой гипогликемии [2, 5, 10, 13]. Механизмы, посредством которых перенесенные гипогликемии способствуют формированию НРГ, обсуждаются ниже. Здесь же заметим, что пациенты с НРГ могут недооценивать истинную частоту эпизодов тяжелой гипогликемии из-за постгипогликемической амнезии. Другой серьезной проблемой у части больных с НРГ является отрицание самого факта наличия гипогликемии. При этом могут игнорироваться даже многократные и тяжелые эпизоды гипогликемии либо недооценивается их значимость. Подобное поведение может встречаться у пациентов, ориентированных на очень жесткий контроль гликемии и достижение нормального уровня глюкозы «любой ценой». Примером могут служить результаты самоконтроля гликемии у пациента с СД1 (рис. 1). Течение заболевания осложнено НРГ, в анамнезе гипогликемическая кома. При анализе данных индивидуального глюкометра зафиксированы многочисленные эпизоды гипогликемии на фоне стремления пациента к поддержанию концентрации глюкозы в «нормальном» диапазоне.

Сообщалось о прямой взаимосвязи между длительностью СД и выраженностью НРГ у больных СД1 [12]. При анкетировании норвежских пациентов НРГ выявлено у 3% больных с длительностью СД1 от 2 до 9 лет и у 30% пациентов с длительностью заболевания 30 лет и более [16]. Другие исследователи не выявили взаимосвязи между длительностью СД2 и наличием НРГ [10]. Очевидно, для формирования феномена НРГ наиболь-

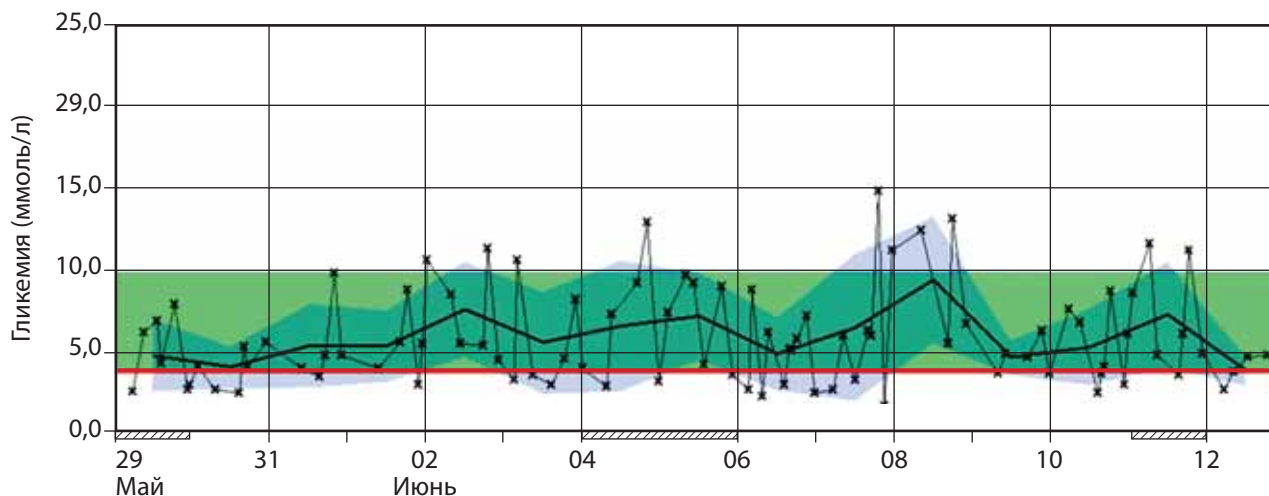


Рис. 1. Месячный тренд изменений гликемии с многочисленными эпизодами гипогликемии у больного сахарным диабетом 1 типа с нарушениями распознавания гипогликемии.

Примечания: данные глюкометра Accu-Check Combo, обработанные в системе Accu-Check 360 Management Software. Зеленая полоса показывает целевой диапазон 4–10 ммоль/л, ось абсцисс – даты, черная сплошная линия – среднее значение гликемии, голубая заливка – дисперсия (SD).

шее значение имеет не длительность СД и/или инсулинотерапии как таковая, а количество эпизодов перенесенной гипогликемии.

В последние годы накапливаются данные о том, что на риск формирования НРГ могут оказывать влияние генетические факторы. В частности, уставлена ассоциация полиморфизмов в гене $\beta 2$ -адренорецептора (*ADRB2*) с НРГ у больных СД1 [17].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ НАРУШЕНИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Известно, что нейрогуморальный ответ на гипогликемию у больных СД с НРГ запускается на более низких значениях гликемии, чем у здоровых людей и у больных СД с нормальным распознаванием гипогликемии [2, 10]. Выраженность нейрогуморального ответа на гипогликемию у больных СД с НРГ также уменьшена [18, 19]. Причины неадекватного ответа на гипогликемию у больных с НРГ окончательно не ясны. Широко постулировавшаяся ранее ведущая роль поражения автономной нервной системы как основного фактора развития НРГ в настоящее время поставлена под сомнение. Установлено, что многие больные с автономной нейропатией имеют нормальный ответ на гипогликемию и не испытывают проблем с ее распознаванием [2]. В недавнем исследовании показано отсутствие связи между распознаванием гипогликемии, показателями вегетативной регуляции и скоростью проведения нервного импульса у больных СД1 [20]. То, что диабетическая автономная нейропатия не является необходимым условием для формирования НРГ, наглядно подтверждает тот факт, что феномен НРГ развивается у пациентов с повторными эпизодами гипогликемии на фоне инсулинпродуцирующих опухолей [21, 22], т.е. в ситуации, когда диабетическая автономная нейропатия отсутствует. Таким образом, рассматривать НРГ лишь как проявление автономной нейропатии неправомерно.

По современным представлениям, для формирования феномена НРГ наиболее важны повторяющиеся эпизоды гипогликемии и нарушение адаптации центральной нервной системы к низкому содержанию глюкозы.

Автономная дисфункция и нарушенный гормональный ответ, ассоциированные с гипогликемией

Уже в первые годы клинического применения инсулина было показано, что перенесенная тяжелая гипогликемия повышает риск развития последующих эпизодов низкого содержания глюкозы [2]. Современные исследования, выполненные с использованием НМГ, подтверждают, что у многих больных СД, получающих инсулин, гипогликемия является повторяющимся событием. Так, у больных СД2, получающих инсулин, перенесенный эпизод гипогликемии в дневные часы является предиктором развития гипогликемии следующей ночью [23]. У больных СД1 тяжелая гипогликемия сохраняет свою значимость как фактора риска последующего эпизода как минимум в течение четырех лет [24].

Экспериментальные данные указывают на то, что повторная гипогликемия снижает эффективность периферической нейрональной стимуляции выброса катехоламинов в надпочечниках [25]. В экспериментах на здоровых добровольцах показано, что индуцированная гипогликемия (2,5 ммоль/л) продолжительностью 30 минут уменьшает нейрогуморальный ответ и симптоматику последующих эпизодов гипогликемии. Данный эффект сохраняется до 5–8 дней. Перенесенная гипогликемия меняет спектр клинических проявлений последующего эпизода; отсутствие потливости может сохраняться дольше, чем «выпадение» других симптомов [26]. По другим данным, гормональный ответ на гипогликемию и выраженность симптомов у здоровых добровольцев уменьшаются лишь при повторных предшествующих эпизодах гипогликемии [27]. Значение предшествующих эпизодов низкого содержания глюкозы для нарушения нейрогуморального ответа на гипогликемию показано и у больных СД [3, 28]. Данный феномен, описанный Р.Е. Сруер как «автономная дисфункция, ассоциированная с гипогликемией», играет большую роль в формировании порочного круга гипогликемии при СД [29, 30]. По обобщенным данным [2], эффект перенесенной гипогликемии на симптомы последующей гипогликемии у больных СД прослеживался от нескольких часов до 5–6 дней.

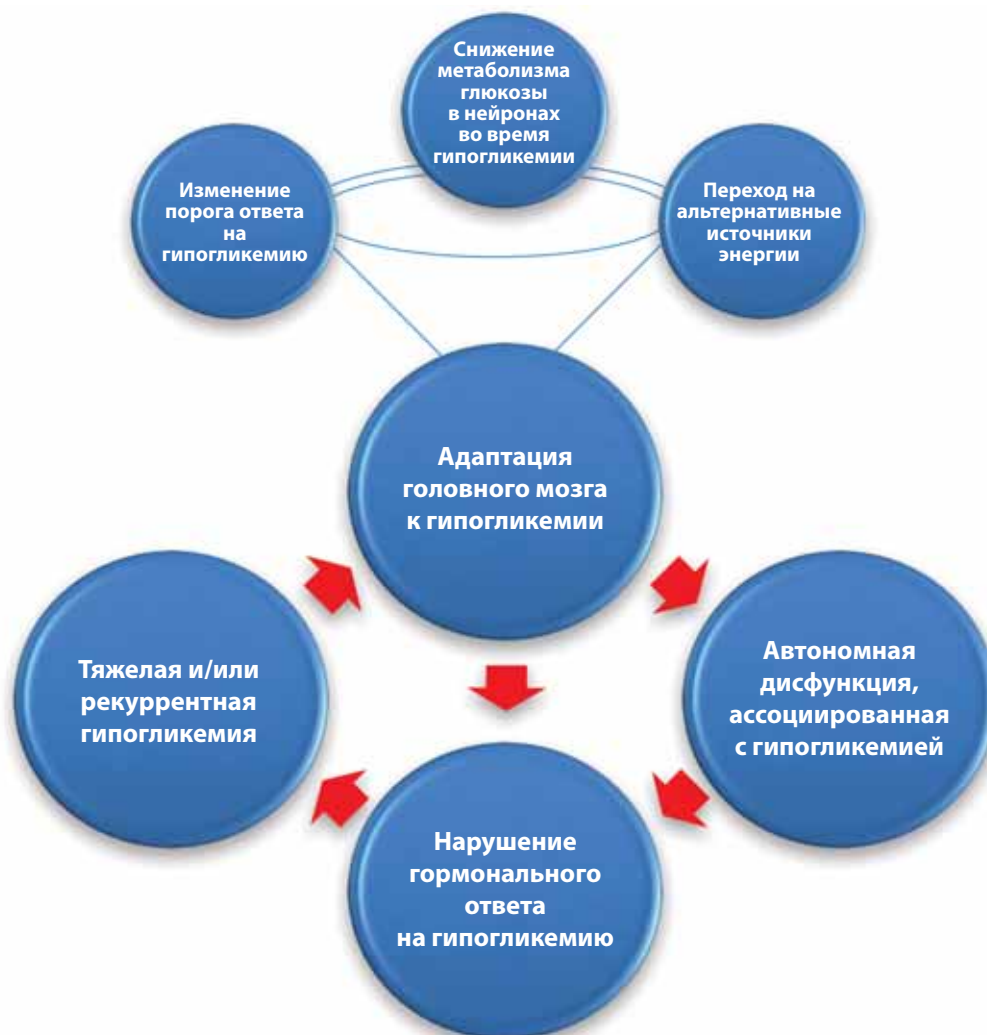


Рис. 2. Схема формирования феномена нарушения распознавания гипогликемии при сахарном диабете.

Возможно, развитию феномена НРГ у больных СД способствуют не только эпизоды гипогликемии, но и резкие колебания концентрации глюкозы. У больных СД2, получающих инсулин, показана обратная связь между симпатическим ответом на гипогликемию в дневные часы и скоростью изменения концентрации глюкозы предшествующей ночью [31].

Нарушение адаптации головного мозга к низкому содержанию глюкозы

Длительные (многочасовые) эпизоды гипогликемии индуцируют определенную адаптацию головного мозга к низкому уровню глюкозы. Частые эпизоды повторной гипогликемии при жестком гликемическом контроле (т.е. невысоком среднем уровне гликемии) также могут смещать порог распознавания гипогликемии в сторону более низких значений [2]. Конкретные механизмы «невосприимчивости» головного мозга к гипогликемии остаются предметом исследований. Имеются данные, что больные СД1 с НРГ (в отличие от пациентов с нормальным распознаванием) характеризуются небольшим, но статистически значимым уменьшением объема коры головного мозга (на 2,7%, $p=0,016$), преимущественно лобной доли, по сравнению со здоровыми людьми [32]. Вместе с тем для формирования НРГ наибольшее значение могут иметь не структурные, а функциональные изменения мозга.

Изучение реакции головного мозга на гипогликемию с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии показало, что у здоровых лиц легкая индуцированная гипогликемия повышает активность хвостатого тела, инсульты, префронтальной коры и angular gyrus. У больных СД1 с сохранным распознаванием гипогликемии нарушается активация префронтальной коры и angular gyrus, а у больных с НРГ активность мозга во время гипогликемии не меняется. Выраженность реакции головного мозга ассоциирована с гормональным ответом на гипогликемию и выраженностью ее симптомов [33].

Неадекватный ответ мозга на гипогликемию у больных с НРГ включает и нарушение адаптации мозгового кровотока. В норме гипогликемия индуцирует перераспределение мозгового кровотока с активацией кровоснабжения таламуса. У больных СД1 с НРГ подобная реакция отсутствует [34, 35]. При этом наблюдается нефизиологическое увеличение общего мозгового кровотока [35].

С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что захват глюкозы мозгом во время гипогликемии снижается как у больных СД1 с НРГ, так и у пациентов с нормальным распознаванием [36, 37]. При этом у больных с сохранной способностью распознавать гипогликемию наблюдается усиление метаболизма глюкозы, а у больных с НРГ, напротив, выявляется снижение [37].

В отличие от здоровых лиц, у пациентов с СД и НРГ происходит усиление захвата и окисления молочной кислоты в головном мозге во время гипогликемии. Возможно, в данном случае речь идет о своеобразной метаболической адаптации, переходе на другой тип энергетического субстрата, что ведет к уменьшению ответа на гипогликемию и нарушению ее распознавания [38].

Таким образом, феномен НРГ связан с нарушением координированного адаптивного ответа различных отделов головного мозга на гипогликемию. Интегральная схема формирования НРГ представлена на рис. 2.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НАРУШЕНИЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Риск гипогликемии

Больные с синдромом НРГ более часто сообщают о перенесенных эпизодах тяжелой гипогликемии по сравнению с пациентами с нормальным распознаванием [10, 11]. При этом связь между тяжелой гипогликемией и НРГ может быть двусторонней: с одной стороны, эпизоды тяжелой гипогликемии являются факторами риска НРГ, а с другой, наличие НРГ может повышать риск развития тяжелой гипогликемии [13, 39].

Психологические и поведенческие реакции

Совершенно ожидаемо, что развитие синдрома НРГ усугубляет страх развития гипогликемии [11]. Это может вести к неоправданному снижению доз инсулина пациентом. Примером может служить представленный на рис. 3 результат НМГ у больной СД1 с синдромом НРГ. Высокое содержание глюкозы связано с систематическим занижением доз пролонгированного инсулина (до 1–3 ЕД детемира в утренней и вечерней инъекции).

Развитие синдрома НРГ у больного СД во многих случаях становится серьезной проблемой для членов его семьи. Некоторые родственники и близкие описывают страх, который они испытывают, обнаруживая пациента в состоянии гипогликемии, особенно в случае его агрессивного и неадекватного поведения или комы. Некоторые родственники испытывают постоянное беспокойство о безопасности пациента с НРГ, стремятся не оставлять его одного, особенно если ранее они обнаруживали больного в бессознательном состоянии.

При этом члены семьи могут пренебрегать заботой о собственном здоровье и благополучии. Таким образом, близкие/члены семьи пациентов с НРГ нередко сами нуждаются в психологической помощи и эмоциональной поддержке [40].

Когнитивная дисфункция

У больных СД1 выявлена ассоциация между наличием НРГ и когнитивной дисфункции. Данная взаимосвязь может определяться гипогликемией – общим фактором риска этих состояний. У пациентов с НРГ выявлено снижение способности к запоминанию и распознаванию образов [41]. Данные мозговые функции в значительной степени зависят от гиппокампа – структуры, очень чувствительной к нейрогликопении.

Частое сочетание феномена НРГ с эпизодами тяжелой или рекуррентной гипогликемии позволяет говорить о синдроме НРГ при СД. Страх гипогликемии и когнитивная дисфункция могут являться факультативными признаками данного синдрома. Клинические особенности больных с синдромом НРГ требуют применения персонализированного подхода к терапевтическому обучению и лечению.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РАСПОЗНАВАНИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Исследования, проведенные в 90-х гг. прошлого столетия, показали, что нейрогормональный и вегетативный ответ на гипогликемию у больных с НРГ может улучшаться, по крайней мере частично, при условии отсутствия повторных эпизодов гипогликемии по меньшей мере в течение 3 мес [18, 19]. Убедительные доказательства важности профилактики гипогликемии как приоритета в тактике ведения больных с синдромом НРГ получены в многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) НуоСОРРАSS, проведенном в Великобритании. В данном исследовании с дизайном 2×2 сравнивалась эффективность инсулинотерапии в режиме постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) и множественных инъекций, а также традиционного самоконтроля гликемии и НМГ, у 96 больных с НРГ на фоне длительного СД1. Через 6 мес распознавание гипогликемии улучшилось в обеих группах (по шкале GOLD: $p=0,0001$),

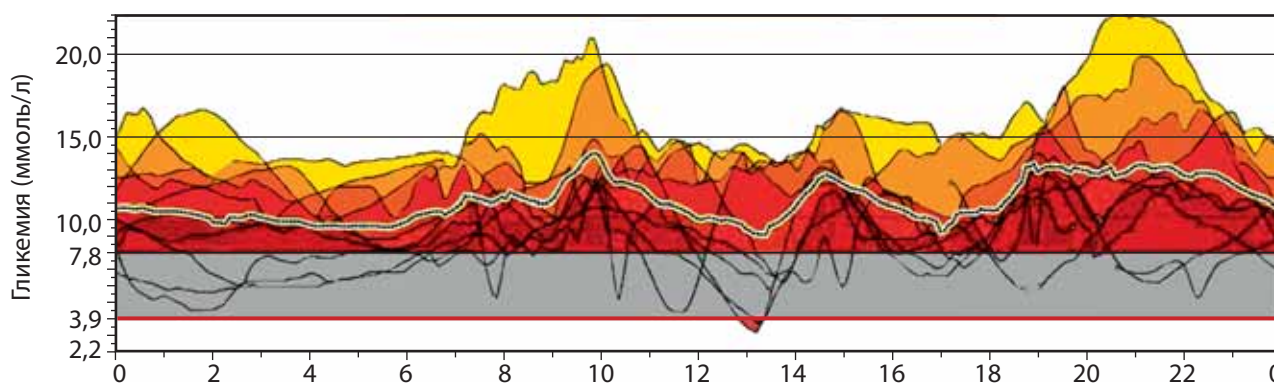


Рис. 3. Постоянная гипергликемия у больной с сахарным диабетом 1 типа на фоне систематического занижения доз инсулина из-за страха гипогликемии.

Примечания: результаты непрерывного мониторинга глюкозы. Данные помпы MMT-722 в системе CareLink Pro. Наложение суточных трендов концентрации глюкозы. Большинство колебаний лежат в диапазоне гипергликемии. Среднее значение концентрации глюкозы существенно превышает целевой диапазон (серая область).

частота тяжелой гипогликемии уменьшилась (с 8,9 до 0,8 эпизодов на пациента в год, $p=0,0001$), уменьшился страх гипогликемии. Непременным условием улучшения распознавания гипогликемии, вне зависимости от метода введения инсулина или способа контроля гликемии, являлось отсутствие новых эпизодов гипогликемии [42]. Специальное исследование с помощью ступенчатого гиперинсулинемического гипогликемического клэмпса, проведенное у части участников НуроСОМРаSS с НРГ, показало улучшение гормонального ответа на гипогликемию и улучшение ее распознавания [43].

Рассмотрим подходы к управлению СД, осложненным синдромом НРГ.

Терапевтическое обучение

Тренинги по специальным структурированным программам являются основой тактики ведения больных с НРГ. В исследовании НуроСОМРаSS больные проходили трехчасовой тренинг индивидуально или в малых группах (до 4 человек). Помимо обычных рекомендаций по самоконтролю, коррекции доз инсулина и подсчету углеводов, пациентов ориентировали на важность профилактики гипогликемии, обучали выявлению ее ранних симптомов и своевременному купированию [44].

Поведенческие и психологические особенности больных с НРГ дают основание для включения в программы обучения элементов психотерапии. Специально для пациентов с НРГ в Великобритании разработана программа DAFNE-HART, основанная на двух психологических подходах: мотивационном интервьюировании и когнитивной поведенческой терапии. Целью программы является формирование новых психологических и мотивационных установок, а также поведения, направленного на минимизацию риска гипогликемии. Особое внимание при обучении уделяется навыкам выявления индивидуальных начальных признаков гипогликемии. Работа проводится как в групповой, так и в индивидуальной форме специалистами по обучению больных СД под контролем и при участии клинического психолога [45].

Голландскими специалистами разработана 4-недельная программа обучения НуроAware, включающая online-компонент. Программа предназначена для больных СД, получающих инсулин и испытывающих проблемы с распознаванием гипогликемии [46]. Анализ эффективности обучения по этой программе проведен в рамках многоцентрового РКИ. У прошедших обучение больных СД1 и больных СД2, получающих инсулин, в течение 6 мес распознавание гипогликемии значительно улучшилось (по шкале Gold: $p=0,038$), уменьшились показатели психологического стресса, связанного с гипогликемией ($p=0,002$). В группе прошедших обучение новые эпизоды тяжелой гипогликемии возникали реже в 2,5 раза, чем в группе контроля ($p=0,03$) [47].

Помповая инсулиноterapia и НМГ

Перевод пациента на постоянную перфузию инсулина (ППИ) с помощью помпы отвечает задаче профилактики новых эпизодов гипогликемии у больных с НРГ. По данным мета-анализа 22 исследований, помповая инсулиноterapia позволяет достичь существенного снижения частоты эпизодов тяжелой гипогликемии у больных СД1. По сравнению с режимом множествен-

ных инъекций инсулина, частота эпизодов тяжелой гипогликемии на ППИ была снижена в 2,89 раза (95% ДИ 1,45–5,76) в рандомизированных исследованиях и в 4,34 раза (95% ДИ 2,87–6,56) в исследованиях, сравнивавших частоту эпизодов до и после перевода на помпу [48]. В Российских федеральных рекомендациях по помповой инсулинотерапии и НМГ наличие эпизодов тяжелой гипогликемии (один или более эпизодов в год), в том числе вследствие сниженной чувствительности к гипогликемии, отнесено к абсолютным показаниям для перевода на ППИ [49].

Проведение НМГ в режиме реального времени (НМГ-РВ) на фоне ППИ предоставляет дополнительные возможности профилактики гипогликемии. Эффект НМГ-РВ показан в 17-месячном перекрестном РКИ, проведенном в 8 европейских центрах с участием 153 больных с СД1. Среднее время в диапазоне гипогликемии было существенно меньше во время проведения НМГ-РВ по сравнению с периодом, когда мониторинг не проводился (19 и 31 минута в день соответственно, $p=0,009$) [50]. В национальных рекомендациях [49] пациенты с НРГ определены как целевая аудитория для проведения НМГ-РВ. Эффективность НМГ-РВ в управлении СД1 у больных с синдромом НРГ показана в открытом РКИ с перекрестным дизайном IN CONTROL. В исследовании были включены 52 пациента, получавшие инсулин в режиме ППИ или множественных инъекций. Пациенты одной группы осуществляли НМГ в течение 16 нед, далее следовал 12-недельный период «отмывки», затем 16-недельный контроль гликемии глюкометром. В другой группе применялся обратный порядок фаз исследования. В период применения НМГ-РВ процент времени в диапазоне гипогликемии и гипергликемии был значительно меньше, чем в период использования глюкометра ($p<0,0001$). Частота эпизодов тяжелой гипогликемии также была меньше в период использования НМГ-РВ (14 и 34 эпизода, $p=0,033$) [51].

В ретроспективном исследовании [52] не выявлено положительного эффекта применения НМГ-РВ в течение года на распознавание гипогликемии у 35 больных СД1. Сумма баллов по шкале Gold не изменились, несмотря на заметное снижение частоты эпизодов тяжелой гипогликемии: с 8,1 до 0,6 случаев в год ($p=0,005$). Возможно, улучшения распознавания гипогликемии можно достичь при более длительном применении НМГ. В проспективном несравнительном исследовании [53] применение НМГ-РВ в течение 18 мес у 11 больных с длительным СД1 и НРГ сопровождалось значимым улучшением распознавания гипогликемии и снижением риска тяжелой гипогликемии ($p<0,01$).

Флэш-мониторинг концентрации глюкозы является перспективным методом гликемического контроля. В недавнем РКИ [54] сравнивалась эффективность НМГ-РВ и флэш-мониторинга у больных СД1, имеющих НРГ или недавно перенесших эпизод тяжелой гипогликемии. Спустя 8 нед применения процент времени в диапазоне гипогликемии оказался достоверно меньше у применявших НМГ-РВ (2,4 и 6,8% соответственно).

Получены первые результаты применения систем с замкнутым контуром («искусственная поджелудочная железа») у больных СД1 с НРГ. В исследовании [55] сравнивался эффект моногормональной (инсулин) и бигор-

Таблица 2. Пошаговый подход к лечению больных сахарным диабетом с синдромом нарушенного распознавания гликемии

Шаг	Содержание	Возможности реализации
1	<ul style="list-style-type: none"> Анализ предыдущих эпизодов гипогликемии Выбор индивидуальных целевых параметров гликемического контроля Перевод на аналоги инсулинов с наименьшим риском гипогликемии Коррекция доз инсулина (при необходимости) Более частый контроль гликемии, в том числе в ночные часы (при необходимости) НМГ (для выявления скрытых эпизодов гипогликемии) 	Первичные учреждения здравоохранения
2	<ul style="list-style-type: none"> Структурированное обучение по специальным программам Психологическая коррекция и поддержка 	Специализированные диабетологические (эндокринологические) центры и отделения
3	<ul style="list-style-type: none"> Перевод на ППИИ НМГ-РВ (длительно) 	
4	<ul style="list-style-type: none"> Применение систем для введения инсулина с замкнутым контуром Трансплантация островков 	Крупные специализированные медицинские центры

мональной (инсулин + глюкагон) системы с замкнутым контуром на контроль гликемии в ночное время. В исследовании были включены 35 больных СД1 с документированным эпизодом ночной гипогликемии в предыдущие 2 нед, в том числе 17 пациентов с НРГ. Обе системы показали высокую эффективность в предупреждении эпизодов ночной гипогликемии, в том числе у пациентов с синдромом НРГ.

Трансплантация островков

Восстановление способности к распознаванию гипогликемии наблюдается после трансплантации панкреатических островков или поджелудочной железы. В одном из пилотных исследований, включавшем пять больных СД1 с НРГ (четырем выполнена пересадка островков, одному – всей железы), показано уменьшение частоты бессимптомных эпизодов гипогликемии с 97 до 69% через 3 мес после трансплантации и до 20% – спустя год ($p < 0,0001$). Улучшение способности к распознаванию происходило на фоне значительного снижения частоты эпизодов гипогликемии [56].

Эффект трансплантации островковых клеток на распознавание гипогликемии у больных СД1 с НРГ доказан в многоцентровом РКИ, проведенном в Северной Америке [57]. В исследование было включено 48 больных с длительностью заболевания более 5 лет, отсутствием стимулированной секреции С-пептида, НРГ и эпизодами тяжелой гипогликемии в анамнезе. Первичная конечная точка ($HbA_{1c} < 7\%$ без эпизодов тяжелой гипогликемии) была достигнута у 87,5% и 71% больных через 1 и 2 года после пересадки. Анкетирование по методу Clarke показало значительную положительную динамику в распознавании гипогликемии ($p < 0,0001$).

Фармакологические подходы к коррекции НРГ пока не дали обнадеживающих результатов. Так, в месячном пилотном РКИ не получено какого-либо эффекта антагониста опиоидных рецепторов налтрексона на способность распознавать гипогликемию у больных СД1 с НРГ [58].

Таким образом, в настоящее время можно считать доказанным, что синдром НРГ – это обратимое состояние (по крайней мере, частично). Важнейшим условием восстановления распознавания низкого уровня глюкозы является избегание новых эпизодов гипогликемии.

Пошаговый подход к ведению больных с нарушением распознавания гипогликемии

Следует заметить, что лечение больных СД с синдромом НРГ требует значительных временных, организационных и финансовых затрат. Существующие возможности коррекции НРГ могут быть реализованы в рамках пошагового подхода [59]. Мы предлагаем подход из четырех блоков (шагов), которые могут быть реализованы на разных уровнях оказания диабетологической помощи (табл. 2).

На первом этапе (первичное звено) совместно с пациентом проводится анализ эпизодов гипогликемии. Особое внимание нужно уделить эпизодам тяжелой гипогликемии в течение последнего года, проанализировать их причины, предвестники, меры по купированию. Большое значение имеют результаты самоконтроля гликемии, занесенные в память глюкометра или в дневник пациента. Для выявления скрытых эпизодов гипогликемии целесообразно провести НМГ [60]. Далее осуществляется индивидуализация целевых значений гликемии (обычно устанавливаются на более высоких цифрах, чем у больных без НРГ). На первом этапе приоритетом в лечении больных с НРГ является профилактика новых эпизодов гипогликемии, а не снижение среднего уровня глюкозы (HbA_{1c}). Для пациентов с неадекватно жестким контролем гликемии следует рекомендовать уменьшение доз инсулина. При выборе препаратов инсулина преимущества имеют аналоги, обеспечивающие наименьший риск гипогликемии, согласно результатам РКИ [61, 62]: деглудек, гларгин 300 ЕД/мл. Как уже отмечалось, некоторые больные с НРГ имеют неправильные целевые установки в области лечения заболевания и не склонны модифицировать свое поведение. В этих случаях целесообразно участие в лечении медицинского психолога.

На следующем этапе (специализированные диабетологические центры и отделения) проводится персонализированное терапевтическое обучение по специальным программам. При неэффективности добавляются подходы, реализуемые в рамках высокотехнологичной медицинской помощи: перевод на ППИИ и НМГ-РВ. Последним, наиболее сложным и затратным шагом, является применение систем для введения инсулина с замкнутым контуром и трансплантация панкреатических островков. Данный этап может быть реализован в крупных специализированных медицинских центрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром НРГ – одно из наиболее частых осложнений инсулинотерапии. Периодические проблемы с распознаванием гипогликемии испытывают до половины больных СД1 и СД2, получающих инсулин, а 10–25% имеют значительное нарушение распознавания.

В формировании НМГ имеет большое значение феномен повторяющейся (рекуррентной) гипогликемии. Повторные эпизоды гипогликемии нарушают нейрогуморальный ответ на гипогликемию, уменьшают ее симптоматику и индуцируют неадекватную адаптацию ЦНС к низкому содержанию глюкозы. В этой связи формирование НРГ можно рассматривать как одно из проявлений феномена «метаболической памяти». Частое сочетание феномена НРГ с эпизодами тяжелой или рекуррентной гипогликемии позволяет говорить о синдроме НРГ при СД. Страх гипогликемии и когнитивная дисфункция могут являться факультативными признаками данного синдрома.

Развитие синдрома НРГ становится серьезным лимитирующим фактором в лечении СД, ограничивающим возможности врача и пациента в достижении эффективного гликемического контроля. Вместе с тем данные современных исследований убедительно свидетельствуют

об обратимости НРГ. Основой тактики ведения больных с НРГ является профилактика новых эпизодов гипогликемии. Структурированное обучение по специальным программам с поведенческой и психологической коррекцией является наиболее доказанным подходом к коррекции НРГ. Технологические подходы: ППИИ, НМГ-РВ, системы для введения инсулина с замкнутым контуром и трансплантация панкреатических островков открывают новые перспективы в лечении данного синдрома.

Для коррекции НРГ рекомендуется пошаговый подход, включающий персонафикацию сахароснижающей терапии, терапевтическое обучение и применение высоких медицинских технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Обзор подготовлен в рамках выполнения госзадания Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Martin-Timon I, Del Canizo-Gomez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015;6(7):912-926. doi: 10.4239/wjcd.v6.i7.912
- Frier BM. Impaired Awareness of Hypoglycemia. In: Frier BM, Heller SR, McCrimmon RJ, editors. *Hypoglycemia*. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2014. p. 114-144.
- Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, et al. Induction of Hypoglycemia Unawareness by Asymptomatic Nocturnal Hypoglycemia. *Diabetes*. 1993;42(9):1233-1237. doi: 10.2337/diab.42.9.1233
- Rooijackers HM, Wiegers EC, van der Graaf M, et al. A Single Bout of High-Intensity Interval Training Reduces Awareness of Subsequent Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2017;66(7):1990-1998. doi: 10.2337/db16-1535
- Hendrieckx C, Hagger V, Jenkins A, et al. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J Diabetes Complications*. 2017;31(3):577-582. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013
- Gold AE, Macleod KM, Frier BM. Frequency of Severe Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes With Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 1994;17(7):697-703. doi: 10.2337/diacare.17.7.697
- Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced Awareness of Hypoglycemia in Adults With IDDM: A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*. 1995;18(4):517-522. doi: 10.2337/diacare.18.4.517
- Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, et al. Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet*. 2001;357(9264):1248-1253. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04405-6
- Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, et al. An Evaluation of Methods of Assessing Impaired Awareness of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1868-1870. doi: 10.2337/dc06-2556
- Zhu L, Ang LC, Tan WB, et al. A study to evaluate the prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes in outpatient clinic in a tertiary care centre in Singapore. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2017;8(5):69-74. doi: 10.1177/2042018817707422
- Hatle H, Bjorgaas MR, Ro TB, et al. Fear of hypoglycaemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in Type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;137:213-220. doi: 10.1016/j.diabres.2018.01.014
- Conget I, Avila D, Gimenez M, et al. Impaired awareness of hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes. Results of an online survey in a diabetes web site. *Endocrinol Nutr*. 2016;63(3):121-125. doi: 10.1016/j.endonu.2015.11.003
- Abraham MB, Gallego PH, Brownlee WM, et al. Reduced prevalence of impaired awareness of hypoglycemia in a population-based clinic sample of youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(8):729-733. doi: 10.1111/pedi.12460
- Graveling AJ, Noyes KJ, Allerhand MH, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(3):206-213. doi: 10.1111/pedi.12077
- Pedersen-Bjergaard U, Aronson R, Gydesen H, et al. Hypoglycaemia awareness and risk of severe hypoglycaemia in the Global HAT study of type 1 and type 2 diabetes. In: *Proceedings of the IDF Congress; Abu Dhabi, 4-8 Dec 2017*.
- Olsen SE, Asvold BO, Frier BM, et al. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes: the association with diabetes duration. *Diabet Med*. 2014;31(10):1210-1217. doi: 10.1111/dme.12496
- Schouwenberg BJ, Coenen MJ, Paterson AD, et al. Genetic determinants of impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(9):323-328. doi: 10.1097/FPC.0000000000000295
- Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, et al. Meticulous Prevention of Hypoglycemia Normalizes the Glycemic Thresholds and Magnitude of Most of Neuroendocrine Responses to, Symptoms of, and Cognitive Function During Hypoglycemia in Intensively Treated Patients With Short-Term IDDM. *Diabetes*. 1993;42(11):1683-1689. doi: 10.2337/diab.42.11.1683
- Cranston I, Lomas J, Amiel SA, et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994;344(8918):283-287. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91336-6
- Olsen SE, Bjorgaas MR, Asvold BO, et al. Impaired Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes Is Not Associated With Autonomic Dysfunction or Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. 2016;39(3):426-433. doi: 10.2337/dc15-1469
- Mittrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med*. 1993;329(12):834-839. doi: 10.1056/NEJM199309163291203

22. Yong TY, Phillips L, Horowitz M, Giles N. Severe hypoglycaemic unawareness in a patient with insulinoma. *Intern Med J*. 2007;37(2):141-142. doi: 10.1111/j.1445-5994.2007.01255.x
23. Klimontov VV, Myakina NE. Glucose variability indices predict the episodes of nocturnal hypoglycemia in elderly type 2 diabetic patients treated with insulin. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(2):119-124. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.023
24. Pacaud D, Hermann JM, Karges B, et al. Risk of recurrent severe hypoglycemia remains associated with a past history of severe hypoglycemia up to 4 years: Results from a large prospective contemporary pediatric cohort of the DPV initiative. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(3):493-500. doi: 10.1111/pedi.12610
25. Urban BO, Routh VH, Levin BE, Berlin JR. Direct effects of recurrent hypoglycaemia on adrenal catecholamine release. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12(1):2-12. doi: 10.1177/1479164114549755
26. George E, Harris N, Bedford C, et al. Prolonged but partial impairment of the hypoglycaemic physiological response following short-term hypoglycaemia in normal subjects. *Diabetologia*. 1995;38(10):1183-1190. doi: 10.1007/bf00422367
27. Moheet A, Kumar A, Eberly LE, et al. Hypoglycemia-associated autonomic failure in healthy humans: comparison of two vs three periods of hypoglycemia on hypoglycemia-induced counterregulatory and symptom response 5 days later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):664-670. doi: 10.1210/jc.2013-3493
28. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, et al. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function: implications for rigorous glycemic control. *Diabetes*. 2009;58(2):360-366. doi: 10.2337/db08-1153
29. Cryer PE. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure and Its Component Syndromes in Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3592-3601. doi: 10.2337/diabetes.54.12.3592
30. Dagogo-Jack S, Philip E. Cryer, MD: Seminal Contributions to the Understanding of Hypoglycemia and Glucose Counterregulation and the Discovery of HAAF (Cryer Syndrome). *Diabetes Care*. 2015;38(12):2193-2199. doi: 10.2337/dc15-0533
31. Klimontov VV, Myakina NE, Tyan NV. Heart rate variability is associated with interstitial glucose fluctuations in type 2 diabetic women treated with insulin. *Springerplus*. 2016;5:337. doi: 10.1186/s40064-016-1932-z
32. Bednarik P, Moheet AA, Grohn H, et al. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front Neurosci*. 2017;11:529. doi: 10.3389/fnins.2017.00529
33. Hwang JJ, Parikh L, Lacadie C, et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J Clin Invest*. 2018;128(4):1485-1495. doi: 10.1172/JCI97696
34. Mangia S, Tesfaye N, De Martino F, et al. Hypoglycemia-induced increases in thalamic cerebral blood flow are blunted in subjects with type 1 diabetes and hypoglycemia unawareness. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(11):2084-2090. doi: 10.1038/jcbfm.2012.117
35. Wieggers EC, Becker KM, Rooijackers HM, et al. Cerebral blood flow response to hypoglycemia is altered in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(6):1994-2001. doi: 10.1177/0271678X16658914
36. Dunn JT, Cranston I, Marsden PK, et al. Attenuation of amygdala and frontal cortical responses to low blood glucose concentration in asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes: a new player in hypoglycemia unawareness? *Diabetes*. 2007;56(11):2766-2773. doi: 10.2337/db07-0666
37. Bingham EM, Dunn JT, Smith D, et al. Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycaemia accompany loss of hypoglycaemia awareness in men with type 1 diabetes mellitus. An [¹¹C]-3-O-methyl-D-glucose PET study. *Diabetologia*. 2005;48(10):2080-2089. doi: 10.1007/s00125-005-1900-6
38. Wieggers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, et al. Effect of Exercise-Induced Lactate Elevation on Brain Lactate Levels During Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes*. 2017;66(12):3105-3110. doi: 10.2337/db17-0794
39. Henriksen MM, Faerch 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. Lawton J, Rankin D, Elliott J, et al. Experiences, views, and support needs of family members of people with hypoglycemia unawareness: interview study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):109-115. doi: 10.2337/dc13-1154
41. Hansen TI, Olsen SE, Haferstrom ECD, et al. Cognitive deficits associated with impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(6):971-979. doi: 10.1007/s00125-017-4233-3
42. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, et al. Recovery of Hypoglycemia Awareness in Long-standing Type 1 Diabetes: A Multicenter 2 x 2 Factorial Randomized Controlled Trial Comparing Insulin Pump With Multiple Daily Injections and Continuous With Conventional Glucose Self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2114-2122. doi: 10.2337/dc14-0030
43. Leelarathna L, Little SA, Walkinshaw E, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4063-4070. doi: 10.2337/dc13-1004
44. Little S, Chadwick T, Choudhary P, et al. Comparison of Optimised MDI versus Pumps with or without Sensors in Severe Hypoglycaemia (the Hypo COMPaSS trial). *BMC Endocr Disord*. 2012;12:33. doi: 10.1186/1472-6823-12-33
45. Shuttlewood E, De Zoysa N, Rankin D, Amiel S. A qualitative evaluation of DAFNE-HART: A psychoeducational programme to restore hypoglycaemia awareness. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(2):347-354. doi: 10.1016/j.diabres.2015.05.034
46. Rondags SM, de Wit M, Snoek FJ. HypoAware: development and pilot study of a brief and partly web-based psychoeducational group intervention for adults with Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes and problematic hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2016;33(2):184-191. doi: 10.1111/dme.12876
47. Rondags SMPA, de Wit M, Twisk JW, Snoek FJ. Effectiveness of HypoAware, a Brief Partly Web-Based Psychoeducational Intervention for Adults With Type 1 and Insulin-Treated Type 2 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2190-2196. doi: 10.2337/dc16-1614
48. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25(7):765-774. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x
49. Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Филиппов Ю.И., и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторингу гликемии у больных сахарным диабетом. Проект // *Проблемы эндокринологии*. — 2015. — Т. 61. — №6. — С. 55-78. [Shestakova MV, Mayorov AY, Philippov YI, et al. Russian national guidelines on insulin pump therapy and continuous glucose monitoring for diabetes mellitus patients. Draft. *Problems of endocrinology*. 2015;61(6):55-78. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201561655-78
50. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2012;55(12):3155-3162. doi: 10.1007/s00125-012-2708-9
51. van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(11):893-902. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30193-0
52. Choudhary P, Ramasamy S, Green L, et al. Real-time continuous glucose monitoring significantly reduces severe hypoglycemia in hypoglycemia-unaware patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4160-4162. doi: 10.2337/dc13-0939
53. Rickels MR, Peleckis AJ, Dalton-Bakes C, et al. Continuous Glucose Monitoring for Hypoglycemia Avoidance and Glucose Counterregulation in Long-Standing Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(1):105-114. doi: 10.1210/jc.2017-01516
54. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2018;35(4):483-490. doi: 10.1111/dme.13561
55. Abitbol A, Rabasa-Lhoret R, Messier V, et al. Overnight Glucose Control with Dual- and Single-Hormone Artificial Pancreas in Type 1 Diabetes with Hypoglycemia Unawareness: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(3):189-196. doi: 10.1089/dia.2017.0353
56. Kamel JT, Goodman DJ, Howe K, et al. Assessment of the relationship between hypoglycaemia awareness and autonomic function following islet cell/pancreas transplantation. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31(6):646-650. doi: 10.1002/dmrr.2652

57. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al.; Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 Trial of Transplantation of Human Islets in Type 1 Diabetes Complicated by Severe Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2016;39(7):1230-1240. doi: 10.2337/dc15-1988
58. Moheet A, Mangia S, Kumar A, et al. Naltrexone for treatment of impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes: A randomized clinical trial. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1277-1282. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.08.004
59. Jin SM. Stepwise Approach to Problematic Hypoglycemia in Korea: Educational, Technological, and Transplant Interventions. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017;32(2):190-194. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.190
60. Климонтов В.В., Циберкин А.И., Фазуллина О.Н. и др. Гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа, получающих инсулин: результаты непрерывного мониторингования глюкозы // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №1. — С. 75-80. [Klimontov VV, Tsiberkin AI, Fazullina ON, et al. Hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with insulin: the advantages of continuous glucose monitoring. *Diabetes mellitus*. 2014;17(1):75-80. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2014175-80
61. Zhang XW, Zhang XL, Xu B, Kang LN. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):429-441. doi: 10.1007/s00592-018-1107-1
62. Ritzel R, Roussel R, Giacari A, et al. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):541-548. doi: 10.1111/dom.13105

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор [**Vadim V. Klimontov**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2 [address: 2, Timakov Str., Novosibirsk, Russian Federation 630060]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5407-8722>; eLibrary SPIN: 1734-4030; e-mail: klimontov@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 513-523. doi: 10.14341/DM9597

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):513-523. doi: 10.14341/DM9597