

## Клинические, метаболические и гормональные особенности формирования синдрома нарушения распознавания гипогликемии

И.А. Рева, И.А. Бондарь

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

### АННОТАЦИЯ

В обзоре представлены распространенность, патогенетические аспекты развития синдрома нарушения распознавания гипогликемии при сахарном диабете и его влияние на течение основного заболевания. Ключевым аспектом в патогенезе нераспознанных гипогликемий является адаптация головного мозга к низкой концентрации глюкозы в крови, что влечет за собой нарушение гормонального ответа на гипогликемию. Данный процесс представляет собой автономную дисфункцию, ассоциированную с гипогликемией. Отмечена роль нарушения распознавания гипогликемий в развитии сердечно-сосудистых осложнений, когнитивных нарушений и патологии беременности у больных сахарным диабетом.

**Ключевые слова:** гипогликемия, нарушение распознавания гипогликемии, сахарный диабет, автономная дисфункция.

**Образец цитирования:** Рева И.А., Бондарь И.А. Клинические, метаболические и гормональные особенности формирования синдрома нарушения распознавания гипогликемии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 4. С. 97–107. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-97-107

## Clinical, metabolic and hormonal features of the formation of impaired hypoglycemia awareness

I.A. Reva, I.A. Bondar

Novosibirsk State Medical University

### ABSTRACT

The review presents the prevalence, pathogenetic aspects of the development of impaired hypoglycemia awareness in diabetes mellitus and its effect on the course of the disease. A key aspect in the pathogenesis of atypical hypoglycemia is the brain adaptation to a low glucose concentration in blood, which entails a disorder of hormonal response to hypoglycemia. This process is an autonomous dysfunction associated with hypoglycemia. It is noted the role of atypical hypoglycemia in the development of cardiovascular complications, cognitive impairments and pregnancy failure in patients with diabetes mellitus.

**Keywords:** hypoglycemia, impaired hypoglycemia awareness, diabetes mellitus, autonomic dysfunction.

**Citation example:** Reva I.A., Bondar I.A. (2021). Clinical, metabolic and hormonal features of the formation of impaired hypoglycemia awareness. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 97–107. doi: 10.31549/2542-1174-2021-4-97-107

Поступила в редакцию 07.04.2021  
Прошла рецензирование 20.04.2021  
Принята к публикации 11.05.2021

Автор, ответственный за переписку  
Рева Инна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.  
E-mail: innaalexreva@yandex.ru

Received 07.04.2021  
Revised 20.04.2021  
Accepted 11.05.2021

Corresponding author  
Inna A. Reva: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.  
E-mail: innaalexreva@yandex.ru

Несмотря на высокие темпы развития современной диабетологии, остается открытым вопрос, касающийся патогенетических особенностей нарушения распознавания гипогликемических состояний (скрытых, нетипичных гипогликемий) у больных сахарным диабетом (СД), что затрудняет разработку эффективных лечебно-профилактических мероприятий по разрешению данной проблемы. Нарушение распознавания гипогликемий у пациентов ассоциировано с различными неблагоприятными последствиями и ухудшением течения СД.

Известно, что гипогликемии являются наиболее частым осложнением сахароснижающей терапии и ограничивают возможности в достижении целевых показателей гликемии. Типичная гипогликемия характеризуется уровнем глюкозы крови менее 3.9 ммоль/л (70 мг/дл) и сопровождается вегетативными и нейрогликопеническими симптомами [1]. К вегетативным адренергическим симптомам относятся сердцебиение, тремор, бледность, тревожность, к вегетативным холинергическим — потоотделение, чувство голода, парестезии. Нейрогликопенические симптомы проявляются в виде слабости, утомляемости, снижения концентрации внимания, головокружения, изменения поведения, нарушения сознания [2].

Однако необходимо учитывать, что клинические проявления гипогликемии могут быть нетипичными или вовсе отсутствовать на фоне снижения концентрации глюкозы в крови менее 3.9 ммоль/л (70 мг/дл) [3]. Еще в 1922 г., вскоре после первого применения инсулина в лечении СД, Е.Р. Joslin заметил, что гипогликемия может возникать без симптомов-предвестников [4]. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) было показано, что более трети эпизодов тяжелой гипогликемии, которые возникают в часы бодрствования, не сопровождаются симптомами-предвестниками, такими как чувство голода, тремор, сердцебиение, потливость, агрессивность, и у многих пациентов, получающих инсулинотерапию, развивается состояние, при котором их способность идентифицировать начало гипогликемии нарушается. Такое патологическое состояние называют нарушением распознавания гипогликемии [4, 5]. Кроме того, такие пациенты могут отмечать нетипичные симптомы гипогликемии: головокружение, слабость по утрам, нарушение зрения, ночные кошмары или плохие сны, подавленность, внезапную потливость, упадок сил и нарушение сна [6]. Наличие скрытых гипогликемий затруд-

Despite the high rate of modern diabetology advancement, the question remains regarding the pathogenetic features of impaired awareness of hypoglycemia (latent, atypical hypoglycemia) in patients with diabetes mellitus (DM), which complicates the development of effective therapeutic and prophylactic measures to resolve this problem. Impaired hypoglycemia awareness in patients is associated with various adverse consequences and worsening of the course of diabetes mellitus.

It is known that hypoglycemia is the most frequent complication of antihyperglycemic therapy and limits the ability to achieve target levels of glycemia. Typical hypoglycemia is characterized by a blood glucose level of less than 3.9 mmol/l (70 mg/dl) and is accompanied with autonomic and neuroglycopenic symptoms [1]. Autonomic adrenergic symptoms include palpitations, tremors, pallor, anxiety, autonomic cholinergic — sweating, hunger, paresthesia. Neuroglycopenic symptoms are manifested in the form of weakness, fatigue, decreased concentration, dizziness, changes in behavior, impairments of consciousness [2].

However, it should be borne in mind that the clinical manifestations of hypoglycemia may be atypical or completely absent when there is a decrease in blood glucose concentration of less than 3.9 mmol/l (70 mg/dl) [3]. Back in 1922, shortly after the first use of insulin in the treatment of DM, E.P. Joslin noted that hypoglycemia can occur without warning symptoms [4]. The DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) study showed that more than a third of episodes of severe hypoglycemia that occur during waking hours are not accompanied with warning symptoms such as hunger, tremors, palpitations, sweating, aggressiveness, and in many patients, those receiving insulin therapy develop a condition in which their ability to identify the onset of hypoglycemia is impaired. This pathological condition is called impaired hypoglycemia awareness [4, 5]. In addition, these patients may experience atypical symptoms of hypoglycemia: dizziness, weakness in the morning, vision impairments, nightmares or bad dreams, despondency, sudden sweating, loss of energy and sleep disturbance [6]. The presence of latent hypoglycemia makes it difficult to adequately assess this condition and, accordingly, leads to untimely assistance and unfavorable outcomes, in particular, to hypoglycemic coma.

The prevalence of impaired hypoglycemia awareness ranges from 15 to 45% among patients with type 1 and type 2 DM [7–9]. At the IDF (Interna-

няет адекватную оценку этого состояния и, соответственно, приводит к несвоевременному оказанию помощи и неблагоприятным исходам, в частности, к развитию гипогликемической комы.

Распространенность нарушения распознавания гипогликемий колеблется от 15 до 45 % среди пациентов с СД 1-го и 2-го типа [7–9]. На конгрессе IDF (International Diabetes Federation) в декабре 2017 г. были представлены результаты проекта HAT (Hypoglycemia Assessment Tool), в котором приняли участие 24 страны. Среди больных СД 1-го типа отсутствие распознавания гипогликемии выявлено у 16,5 %, снижение распознавания — у 38,5 %. При СД 2-го типа отсутствие распознавания гипогликемии было документировано у 25 % обследованных, а снижение распознавания — у 30 % [10].

Распознавание гипогликемии определяется физиологическими реакциями организма на снижение концентрации глюкозы в крови, а также способностью головного мозга надлежащим образом воспринимать и обрабатывать эти реакции. Соответственно, при дисфункции систем, ответственных за распознавание и формирование ответных реакций на гипогликемию, характерной для этого состояния симптоматики не наблюдается. Среди факторов, влияющих на способность распознавать гипогликемию, выделяют вариабельность гликемии, время нахождения в целевом диапазоне гликемии, частые гипогликемии, психологический фон, чрезмерные физические нагрузки, прием некоторых лекарственных средств, алкоголя, острые заболевания [11, 12]. S. Cardona et al. в своем исследовании отметили, что для пациентов с синдромом нарушения распознавания гипогликемии были характерны возраст старше 65 лет, преимущественно мужской пол, а также более низкие показатели гликированного гемоглобина в отличие от группы больных с типичной симптоматикой [13].

При обследовании 40 больных СД 2-го типа, средний возраст  $59.38 \pm 6.05$  года, с использованием анкетирования, вопросы которого учитывали частоту и характер гипогликемий, скрытые гипогликемии были зарегистрированы у 16 чел. (44 %). Больные с нарушением распознавания гипогликемии имели длительное декомпенсированное течение СД, более резкие колебания гликемии, большую длительность инсулинотерапии с использованием высоких доз инсулина. Была показана зависимость развития нераспознанных гипогликемий от диабетической автономной нейропатии, но при сравнении распространенности других хронических осложнений в исследуе-

тional Diabetes Federation) congress in December 2017, the results of the HAT (Hypoglycemia Assessment Tool) project were presented, in which 24 countries took part. Among patients with type 1 DM, severely impaired hypoglycemia awareness was found in 16.5%, a decrease in hypoglycemia awareness — in 38.5%. In type 2 DM, severely impaired hypoglycemia awareness was documented in 25% of the subjects, and a decrease in hypoglycemia awareness — in 30% [10].

Hypoglycemia awareness is determined by the body's physiological responses to a decrease in blood glucose concentration, as well as the ability of the brain to properly perceive and process these responses. Accordingly, with dysfunction of the systems responsible for awareness and formation of the reactions to hypoglycemia, the symptomatology characteristic of this state is not observed. Among the factors affecting the ability for hypoglycemia awareness, we can note glycemic variability, the time spent in the target glycemic range, frequent hypoglycemia, psychological background, excessive physical exertion, taking certain medications, alcohol, and acute illnesses [11, 12]. S. Cardona et al. in their study noted that patients with impaired hypoglycemia awareness were characterized by age over 65 years, predominantly male, as well as lower levels of glycosylated hemoglobin, in contrast to the group of patients with typical symptoms [13].

When examining 40 patients with type 2 DM, the mean age of  $59.38 \pm 6.05$  years, using a questionnaire that took into account the frequency and nature of hypoglycemia, latent hypoglycemia were recorded in 16 people (44%). Patients with impaired hypoglycemia awareness had a prolonged decompensated course of DM, sharper glycemia fluctuations, and a longer duration of insulin therapy with high doses of insulin. The dependence of the development of hypoglycemia unawareness on the diabetic autonomic neuropathy was shown, but when comparing the prevalence of other chronic complications in the study groups, no statistically significant differences were found [14].

The underlying causes of impaired hypoglycemia awareness are still unclear. For many years, the role of diabetic autonomic neuropathy has been actively discussed, which is confirmed by the results of numerous studies. The most important adrenergic symptoms of hypoglycemia are caused by the activation of the autonomic nervous system, the impairment of which leads to the loss of the ability to recognize the symptoms of hypoglycemia. However, from the point of view of pathological physiology,

мых группах статистически значимых различий не было выявлено [14].

Причины, лежащие в основе нарушения распознавания гипогликемии, до сих пор неясны. На протяжении многих лет активно обсуждается роль диабетической автономной нейропатии, что подтверждают результаты многочисленных исследований. Важнейшие адренергические симптомы гипогликемии обусловлены активацией вегетативной нервной системы, поражение которой приводит к утрате способности распознавать симптомы-предвестники гипогликемии. Однако с точки зрения патологической физиологии нарушение распознавания гипогликемии — более широкий процесс, ведущую роль в котором играет не только автономная нейропатия, но и другие нейрометаболические составляющие (изменение углеводного обмена, переключение на альтернативные пути энергообразования в ЦНС, увеличение активности тормозных нейромедиаторов, нарушение контррегуляторных гормональных реакций и др.) [15–17].

По современным представлениям развитию атипичных гипогликемий способствуют часто повторяющиеся эпизоды снижения уровня глюкозы в крови и адаптация головного мозга, формирующие порочный круг в сочетании с неадекватной ответной реакцией на гипогликемию со стороны контринсулярных гормонов. Ключевым аспектом в патогенезе атипичных гипогликемий является адаптация головного мозга к низкой концентрации глюкозы в крови, что влечет за собой нарушение гормонального ответа в ответ на гипогликемию. Данный процесс представляет собой автономную дисфункцию, ассоциированную с гипогликемией (hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF)) [18].

Одним из наиболее значимых компонентов HAAF является изменение метаболизма глюкозы в нейронах и активация альтернативных путей энергообразования в центральной нервной системе, постепенно приводящих к изменению порога чувствительности к гипогликемии соответствующих структур головного мозга. J.T. Dunn et al. с помощью метода ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная и компьютерная томография) сравнивали интенсивность регионарной перфузии головного мозга во время эугликемии, гипогликемии и в период восстановления у больных СД 1-го типа с нарушением распознавания гипогликемии и нормальным ответом на гипогликемию. Нарушение распознавания гипогликемии ассоциировалось со сниженной активацией исследуемых областей мозга. Наблюдение такой реакции пред-

impaired hypoglycemia awareness is a broader process, in which not only autonomic neuropathy plays a leading role, but also other neurometabolic components (changes in carbohydrate metabolism, switching to alternative pathways of energy production in the central nervous system, an increase in the activity of inhibitory neurotransmitters, impairment of counter-regulatory hormonal reactions, etc.) [15–17].

According to modern concepts, the development of atypical hypoglycemia is facilitated by frequently repeated episodes of a decrease in blood glucose level and adaptation of the brain, which form a vicious circle in combination with an inadequate response to hypoglycemia from counter-regulatory hormones. A key aspect in the pathogenesis of atypical hypoglycemias is the adaptation of the brain to a low blood glucose level, which entails an impairment of the hormonal response to hypoglycemia. This process is hypoglycemia-associated autonomic failure (HAAF) [18].

One of the most significant components of HAAF is a change in glucose metabolism in neurons, and the activation of alternative pathways of energy production in the central nervous system, gradually leading to a change in the threshold of sensitivity to hypoglycemia of the corresponding brain structures. J.T. Dunn et al. using PET-CT (positron emission tomography/computed tomography), the intensity of regional cerebral perfusion was compared during euglycemia, hypoglycemia, and during the recovery period in patients with type 1 DM with impaired hypoglycemia awareness and a normal response to hypoglycemia. Impaired hypoglycemia awareness was associated with decreased activation of the studied areas of the brain. Observation of such a reaction presupposes adaptation of the higher regions of the central nervous system to hypoglycemia, which leads to a change in hypoglycemia awareness and an impairment of the counter-regulatory response to insulin-induced hypoglycemia [19]. It has been shown that latent hypoglycemias are associated with a compensatory increase in the level of glycogen in the structures of the brain, however, a causal relationship between the accumulation of glycogen and atypical hypoglycemias have not yet been established. During long-term starvation, the brain is able to maintain metabolic processes in cells by activating an alternative pathway of energy production. Lactic acid (lactate) and ketone bodies (acetone, acetoacetic acid, beta-hydroxybutyric acid) can be used as a substrate. As a result of pro-

полагает адаптацию высших отделов ЦНС к гипогликемии, что приводит к изменению распознавания гипогликемии и нарушению контринсулярного ответа на гипогликемию [19]. Было показано, что нераспознанные гипогликемии имеют ассоциации с компенсаторным увеличением уровня гликогена в структурах головного мозга, однако причинно-следственные связи между накоплением гликогена и атипичными гипогликемиями до сих пор не установлены. Во время длительного голодания головной мозг способен поддерживать обменные процессы в клетках путем активации альтернативного пути энергообразования. В качестве субстрата могут быть использованы молочная кислота (лактат) и кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная кислота,  $\beta$ -оксимасляная кислота). В результате обеспечения нервной системы энергией, источником которой являются данные вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку головной мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

В развитии HAAF также предполагается участие опиоидов. В ЦНС опиоиды способствуют развитию автономной нейропатии через активацию опиоидных рецепторов, локализованных в таламусе и гипоталамусе, ответственных за восприятие глюкозы. В эксперименте на крысах было показано, что введение  $\beta$ -эндорфина непо-

видя нервную систему с энергией, источником которой являются эти вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

Опиоиды также предполагаются участвовать в развитии HAAF. В ЦНС опиоиды способствуют развитию автономной нейропатии через активацию опиоидных рецепторов, локализованных в таламусе и гипоталамусе, ответственных за восприятие глюкозы. В эксперименте на крысах было показано, что введение  $\beta$ -эндорфина не-

видя нервную систему с энергией, источником которой являются эти вещества, происходит снижение активности нейрогормональных реакций в ответ на гипогликемию, поскольку мозг адаптируется к новому источнику энергии [19–21].

При изучении взаимосвязи скрытых гипогликемий с реакцией нейронных связей головного мозга на высвобождение классических тормозных нейромедиаторов, основным представителем которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), было показано, что рецидивирующие гипогликемии приводят к значительному увеличению ГАМК в гипоталамусе. Рост ГАМК коррелирует со снижением ответа глюкагона и адреналина и подтверждает роль данного нейромедиатора в развитии HAAF. По всей видимости, избыточный уровень ГАМК обусловлен интенсивным метаболизмом лактата в головном мозге ввиду дефицита глюкозы. Таким образом, лактат в больших количествах поступает в головной мозг, где используется не только в качестве источника энергии, но и как субстрат для синтеза ГАМК, а также стимулирует образование этого нейромедиатора, посредством повышения активности цикла Кребса. Кроме того, в условиях гиперинсулинемии происходит мобилизация аминокислот, в частности, глутаминовой кислоты, основного субстрата ГАМК, что также способствует увеличению синтеза данного нейромедиатора [22, 23].

средственно в мозг ингибирует гипоталамические реакции на гипогликемию. Кроме того, эндогенные опиоиды вызывают подавление высвобождения катехоламинов надпочечниками, также способствуя развитию НAAF [24].

В настоящее время изучается значение серотонина в развитии НAAF. Известно, что серотонинергические пути модулируют нейроэндокринные реакции, а серотониновые нейроны в хвостатом ядре головного мозга чувствительны к глюкозе. Было обнаружено, что на фоне приема селективных ингибиторов серотониновых рецепторов восстанавливалась активность симпатической нервной системы, контррегуляторные гормональные и метаболические реакции на гипогликемию, однако у большинства больных полного восстановления чувствительности к гипогликемии не наблюдалось [25, 26].

В экспериментальных исследованиях на крысах было показано, что  $K^+$  АТФ-зависимые каналы в гипоталамусе играют важную роль в распознавании гипогликемии, в частности, нейроны проопиомеланокортина в вентральной части гипоталамуса дополнительно экспрессируют внутренние прямые калиевые каналы (Kir 6.2), позволяющие реагировать на изменения концентрации глюкозы в окружающей среде. Введение диазоксиды приводило к активации данных каналов в нейронах вентрального гипоталамуса, что вызывало реполяризацию каналов и активную подачу сигнала к периферическим эндокринным железам для выброса контринсулярных гормонов [25]. В работе P.S. George et al. было доказано, что введение диазоксиды или глублирида пациентам с СД 1-го типа в течение 12-часового периода до развития гипогликемического состояния способствовало выраженной гормональной реакции на гипогликемию, что подтверждало участие  $K^+$  каналов в распознавании гипогликемий [27].

Ключевым звеном НAAF является нарушение контррегуляторной гормональной реакции в ответ на снижение уровня глюкозы. В исследовании Y.A. Rhyu et al. у пациентов с СД 2-го типа с рецидивирующими гипогликемиями наблюдалось нарушение ответа кортизола и гормона роста в 20.5 и 73.2 % случаев соответственно. Исследователи объясняли данные изменения нарушением регуляции со стороны центральной нервной системы, а также гиперинсулинемией, которая может ослаблять контррегуляторный ответ. У больных с сочетанным снижением кортизола и гормона роста в ответ на гипогликемию был обнаружен более высокий уровень

play an important role in hypoglycemia awareness, in particular, the proopiomelanocortin neurons in the ventral part of hypothalamus additionally express the inward-rectifier potassium ion channels (Kir 6.2), allowing to respond to glucose concentration changes in the environment. The administration of diazoxide led to the activation of these channels in the neurons of the ventral hypothalamus, which caused repolarization of the channels, and active signaling to the peripheral endocrine glands for the release of insulin counter-regulatory hormones [25]. In the work of P.S. George et al. it was proved that the administration of diazoxide or glubirid to patients with type 1 DM within a 12-hour period before the development of a hypoglycemic state, contributed to a pronounced hormonal response to hypoglycemia, which confirmed the participation of  $K^+$  channels in hypoglycemia awareness [27].

The key link in HAAF is the impairment of the counter-regulatory hormonal reaction in response to a decrease in glucose level. In a study by Y.A. Rhyu et al. in patients with type 2 DM with recurrent hypoglycemia, there was an impaired cortisol and growth hormone responses in 20.5 and 73.2% of cases respectively. The researchers attributed these changes to dysregulation of the central nervous system, as well as hyperinsulinemia, which can weaken the counter-regulatory response. In patients with a combined decrease in cortisol and growth hormone in response to hypoglycemia, a higher level of C-peptide was found, while in an isolated impairment of the response of these counter-regulatory hormones, the level of C-peptide increased insignificantly [28].

In contrast, patients with type 1 DM are more likely to experience impaired response from adrenaline than from cortisol and growth hormone. In addition, in type 1 DM, as a result of absolute deficiency of beta cells of the pancreas, the ability to turn off endogenous insulin secretion during hypoglycemia is lost, and paracrine autoregulation of alpha and beta cells is impaired, which leads to a defect in glucagon secretion. In addition, the expression of many genes necessary for the normal secretion of glucagon is reduced in alpha cells of the damaged islets of Langerhans, which also contributes to the impairment of glucagon secretion in response to hypoglycemia [29–31].

The change of the physiological response to hypoglycemia with the development of impaired hypoglycemia awareness can be caused by the variability of glycemia in DM. Meanwhile, frequent episodes of

С-пептида, тогда как при изолированном нарушении ответа данных контринсулярных гормонов уровень С-пептида повышался незначительно [28].

Для пациентов с СД 1-го типа, напротив, более характерно нарушение ответа со стороны адреналина, чем кортизола и гормона роста. Кроме того, при СД 1-го типа в результате абсолютной недостаточности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы утрачивается способность отключать эндогенную секрецию инсулина во время гипогликемии, а также нарушается паракринная ауторегуляция  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток, что приводит к дефекту секреции глюкагона. Кроме того, в  $\alpha$ -клетках пораженных островков Лангерганса снижается экспрессия множества генов, необходимых для корректной секреции глюкагона, что также способствует нарушению секреции глюкагона в ответ на гипогликемию [29–31].

Изменение физиологического ответа на гипогликемию с развитием нарушений распознавания гипогликемий может быть вызвано вариабельностью гликемии при СД. При этом частые эпизоды гипогликемии приводили к нарушению контррегуляторного ответа и снижению выраженности симптомов гипогликемии [32]. В то же время у больных СД 2-го типа с частыми гипогликемиями выявлены высокие показатели вариабельности гликемии, которые наряду с глюкозотоксичностью способствовали прогрессированию осложнений СД [33].

Нераспознанные гипогликемии оказывают негативное влияние на достижение целевых значений гликемии, а также увеличивают риск развития различных патологических состояний. В исследовании М.М. Henriksen et al. были получены положительные корреляции нарушения распознавания гипогликемии с риском развития тяжелых гипогликемических состояний с потерей сознания [34]. Y.K. Lin et al. также установили, что выявленное по опросникам Gold и Clarke нарушение распознавания гипогликемии у пациентов с СД ассоциировано с повышением риска развития тяжелой гипогликемии и более высокими значениями индекса вариабельности гликемии [35]. Таким образом, нераспознанные гипогликемии являются серьезным препятствием в управлении СД и снижают качество жизни этих больных.

Рецидивирующие нераспознанные гипогликемии повышают риск развития макрососудистых осложнений, в частности, острого инфаркта миокарда, гипертонического криза, острого коронарного синдрома, фибрилляции предсер-

hypoglycemia led to an impairment of the counter-regulatory response and a decrease in the severity of symptoms of hypoglycemia [32]. At the same time, patients with type 2 DM with frequent hypoglycemia showed high levels of glycemic variability, which, along with glucose toxicity, contributed to the progression of diabetes complications [33].

Latent hypoglycemia has a negative influence on the achievement of target glycemic values, and also increase the risk of developing various pathological conditions. In a study by M.M. Henriksen et al., positive correlations of impaired hypoglycemia awareness with the risk of developing severe hypoglycemic conditions with loss of consciousness were obtained [34]. Y.K. Lin et al. also found that impaired hypoglycemia awareness in patients with diabetes revealed by the Gold and Clarke questionnaires is associated with an increased risk of developing severe hypoglycemia and higher values of the glycemic index [35]. Thus, the hypoglycemia unawareness is a serious obstacle in the management of DM, and reduces the quality of life of these patients.

Recurrent latent hypoglycemia increases the risk of developing macrovascular complications, in particular, acute myocardial infarction, hypertensive crisis, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, effort angina, acute cerebrovascular accident, transient ischemic attacks, diabetic foot syndrome, atherosclerosis of different localization, sharply increasing the number of hospitalizations [36, 37]. T.P.B. da Silva et al. investigated the relationship of latent hypoglycemia with heart rate variability in patients with DM. In their work, they noted that as awareness of hypoglycemia deteriorated, the heart rate variability decreased, which indicates a progressive loss of parasympathetic activity of the heart, and entails various adverse consequences for the cardiovascular system [38]. As a result of impaired glucose metabolism due to recurrent atypical hypoglycemia, the mitochondrial dysfunction, impaired fatty acids metabolism, lipid peroxidation, and other pathological processes that are important in the pathogenesis of cardiomyopathy in diabetes develop [39, 40]. The consequence of this is the development of myocardial contractility disorders, aggravated by metabolic disorders and deficiency of high-energy compounds [41]. Frequent episodes of hypoglycemia are associated with the development of oxidative stress, activation of proinflammatory cytokines and the blood coagulation system, and the forma-

дий, стенокардии напряжения, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак, синдрома диабетической стопы, атеросклероза различной локализации, резко увеличивая число госпитализаций [36, 37]. T.P.B. da Silva et al. исследовали взаимосвязь скрытых гипогликемий с вариабельностью сердечного ритма у пациентов с СД. В их работе было отмечено, что по мере ухудшения распознавания гипогликемии вариабельность сердечного ритма пациентов уменьшалась, что указывает на прогрессирующую потерю парасимпатической активности сердца и влечет за собой различные неблагоприятные последствия для сердечно-сосудистой системы [38]. В результате нарушения метаболизма глюкозы на фоне рецидивирующих атипичных гипогликемий развивается митохондриальная дисфункция, нарушение метаболизма жирных кислот, перекисное окисление липидов и другие патологические процессы, имеющие значение в патогенезе кардиомиопатии при СД [39, 40]. Следствием этого является развитие нарушений сократительной способности миокарда, усугубляющейся в условиях метаболических нарушений и дефицита макроэргов [41]. Частые эпизоды гипогликемии ассоциированы с развитием окислительного стресса, активацией провоспалительных цитокинов и свертывающей системы крови, формированием эндотелиальной дисфункции, что значительно ухудшает течение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Сосудистые нарушения наряду с гибелью нейронов на фоне атипичных гипогликемий способствуют снижению внимания и скорости психомоторных процессов, существенно повышают риск развития деменции. Повреждающее действие гипогликемии преимущественно сказывается на пациентах пожилого возраста, которые в силу более низкого когнитивного резерва и низкой пластичности в меньшей степени способны нивелировать последствия повреждения. У молодых больных СД, несмотря на высокую частоту гипогликемических эпизодов, существенного когнитивного снижения, даже при многолетнем наблюдении, не отмечено [43]. V. Perea et al. отметили влияние нарушения распознавания гипогликемии на метаболический контроль и исходы беременности у пациенток с СД 1-го типа. Исследование показало, что в группе женщин с атипичными гипогликемиями риск респираторного дистресса новорожденных и преэклампсии был статистически значимо выше в отличие от контрольной группы [44].

tion of endothelial dysfunction, which significantly worsens the course of concomitant cardiovascular diseases [42]. Vascular disorders, along with the death of neurons, developing due to atypical hypoglycemia, contribute to a decrease in attention and speed of psychomotor processes, and significantly increase the risk of dementia. The damaging effect of hypoglycemia predominantly endangers elderly patients who, due to a lower cognitive reserve and low plasticity, are less able to neutralize the consequences of lesion. In young patients with DM, despite the high frequency of hypoglycemic episodes, no significant cognitive decline, even with long-term follow-up, was observed [43]. V. Perea et al. noted the effect of impaired hypoglycemia awareness on metabolic control and pregnancy outcomes in patients with type 1 DM. The study showed that in the group of women with atypical hypoglycemia, the risk of neonatal respiratory distress and preeclampsia was significantly higher than in the control group [44].

## CONCLUSION

Impaired hypoglycemia awareness syndrome has a high prevalence and is related to a decrease in the quality of life and the development of various complications of DM. Despite the significant number of assumptions about the mechanisms of the hypoglycemia unawareness development, the most proven is the adaptation of the brain to hypoglycemia, and the development of autonomic dysfunction associated with hypoglycemia.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром нарушения распознавания гипогликемий имеет высокую распространенность и взаимосвязь со снижением качества жизни и развитием различных осложнений СД. Несмотря на значительное количество предположений о механизмах развития нераспознанных гипогликемий, наиболее доказанным является адаптация головного мозга к гипогликемии и развитие автономной дисфункции, ассоциированной с гипогликемией.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 9 (доп.). М., 2019. С. 62–63.
2. Freeland B. Hypoglycemia in diabetes mellitus // Home Healthcare Now. 2017. Vol. 35 (8). P. 414–419.
3. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G. et al. Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes // Clin. Epidemiol. 2017. Vol. 9. P. 291–296.
4. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 1: пер. с англ. М.: БИНОМ, 2019. С. 351–357.
5. Demir G., Özen S., Çetin H., Darcan Ş., Gökşen D. Effect of education on impaired hypoglycemia awareness and glycemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus // J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2019. Vol. 11 (2). P. 189–195.
6. Ионова Т.И., Один В.И., Никитина Т.П., Курбатова К.А. Изучение качества жизни и симптомов гипогликемии у больных сахарным диабетом 2-го типа, получающих интенсифицированную инсулинотерапию, как модель пациент-ориентированного подхода // Сахарный диабет. 2015. № 18 (4). С. 48–58.
7. Hatle H., Bjorgaas M.R., Rø T.B., Olsen S.E., Åsvold B.O. Fear of hypoglycemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in type 1 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 137. P. 213–220.
8. 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. Vol. 31 (3). P. 577–582.
9. Lamounier R.N., Geloneze B., Leite S.O. et al. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil // Diabetol. Metab. Syndr. 2018. Vol. 10: 83.
10. 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 // Proceedings of the IDF Congress. Abu Dhabi, 2017, 4–8 Dec.
11. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: Эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // Сахарный диабет. 2018. № 21 (6). С. 513–523.
12. Martín-Timón I., del Cañizo-Gómez F.J. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients // World J. Diabetes. 2015. Vol. 6 (7). P. 912–926.
13. Cardona S., Gomez P.C., Vellanki P. et al. Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes // BMJ Open Diab Res Care. 2018. Vol. 6 (1): e000607.
14. Рева И.А., Бондарь И.А. Атипичные гипогликемии у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне инсулинотерапии // Авиценна – 2020: Материалы XI Рос. (итоговой) науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых: в 2 т. Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2020. Т. 1. С. 148–149.
15. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies // J. Diabetes Investig. 2020. Vol. 11 (6). P. 1388–1402.

## REFERENCES

1. Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. (eds.) (2019). *Standards of Specialized Diabetes Care*. 9<sup>th</sup> ed. (revised). Moscow, 62–63. (In Russ.)
2. Freeland B. (2017). Hypoglycemia in diabetes mellitus. *Home Healthcare Now.*, 35 (8), 414–419.
3. Balijepalli C., Druyts E., Siliman G. et al. (2017). Hypoglycemia: a review of definitions used in clinical trials evaluating antihyperglycemic drugs for diabetes. *Clin. Epidemiol.*, 9, 291–296.
4. Gardner D., Shobek D. (2019). *Basic and Clinical Endocrinology*. Book 1 (G.A. Melnichenko et al., Trans. from Engl.). Moscow, 351–357.
5. Demir G., Özen S., Çetin H., Darcan Ş., Gökşen D. (2019). Effect of education on impaired hypoglycemia awareness and glycemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, 11 (2), 189–195.
6. Ionova T.I., Odin V.I., Nikitina T.P., Kurbatova K.A. (2015). The value of patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy: assessment of quality of life and hypoglycemia problems. *Diabetes Mellitus*, 18 (4), 48–58.
7. Hatle H., Bjorgaas M.R., Rø T.B., Olsen S.E., Åsvold B.O. (2018). Fear of hypoglycemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 137, 213–220.
8. Hendrieckx C., Hagger V., Jenkins A. et al. (2017). Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: Results from Diabetes MILES-Australia. *J. Diabetes Complications*, 31 (3), 577–582.
9. Lamounier R.N., Geloneze B., Leite S.O. et al. (2018). Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 10, 83.
10. Pedersen-Bjergaard U., Aronson R., Gydesen H. et al. (2017). Hypoglycaemia awareness and risk of severe hypoglycaemia in the Global HAT study of type 1 and type 2 diabetes. *Proceedings of the IDF Congress. Abu Dhabi*, 4–8 Dec.
11. Klimontov V.V. (2018). Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: Epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes Mellitus*, 21 (6), 513–523. (In Russ.)
12. Martín-Timón I., del Cañizo-Gómez F.J. (2015). Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J. Diabetes*, 6 (7), 912–926.
13. Cardona S., Gomez P.C., Vellanki P. et al. (2018). Clinical characteristics and outcomes of symptomatic and asymptomatic hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*, 6 (1), e000607.
14. Reva I.A., Bondar I.A. (2020). Atypical hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of insulin therapy. *Avicenna – 2020: Materials of the XI Russian (final) scientific-practical conf. with international participation of students and young scientists: in 2 vol. Novosibirsk*, vol. 1, 148–149. (In Russ.)
15. Lin Y.K., Fisher S.J., Pop-Busui R. (2020). Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: Lessons learned and roles of diabetes technologies. *J. Diabetes Investig.*, 11 (6), 1388–1402.

16. McNeilly A.D., McCrimmon R.J. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61 (4). P. 743–750.
17. Alkhatatbeh M.J., Abdalqader N.A., Alqudah M.A.Y. Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus // *Curr. Diabetes Rev.* 2019. Vol. 15 (5). P. 407–413.
18. Rickels M.R. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes // *Ann. NY Acad. Sci.* 2019. Vol. 1454 (1). P. 68–79.
19. Dunn J.T., Choudhary P., Teh M.M. et al. The impact of hypoglycaemia awareness status on regional brain responses to acute hypoglycaemia in men with type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2018. Vol. 61. P. 1676–1687.
20. Duarte J.M.N., Morgenthaler F.D., Gruetter R. Glycogen supercompensation in the rat brain after acute hypoglycemia is independent of glucose levels during recovery // *Neurochem. Res.* 2017. Vol. 42 (6). P. 1629–1635.
21. Rehni A.K., Dave K.R. Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes // *Mol. Neurobiol.* 2018. Vol. 55 (12). P. 9075–9088.
22. Shah M., Addison A., Wang P., Zhu W., Chan O. Recurrent glucose deprivation leads to the preferential use of lactate by neurons in the ventromedial hypothalamus // *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 316 (5). P. E948–E955.
23. Hwang J.J., Parikh L., Lacadie C. et al. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia // *J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 128 (4). P. 1485–1495.
24. Carey M., Gospin R., Goyal A. et al. Opioid receptor activation impairs hypoglycemic counterregulation in humans // *Diabetes*. 2017. Vol. 66 (11). P. 2764–2773.
25. Lontchi-Yimagou E., You J.Y., Carey M. et al. Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure // *J. Investig. Med.* 2018. Vol. 66. P. 641–647.
26. Roopan S., Larsen E.R. Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review // *Acta Neuropsychiatr.* 2017. Vol. 29 (3). P. 127–139.
27. George P.S., Tavendale R., Palmer C.N., McCrimmon R.J. Diazoxide improves hormonal counterregulatory responses to acute hypoglycemia in long-standing type 1 diabetes // *Diabetes*. 2015. Vol. 64 (6). P. 2234–2241.
28. Rhyu Y.A., Jang J.Y., Park S. et al. Impaired cortisol and growth hormone counterregulatory responses among severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019. Vol. 34 (2). P. 187–194.
29. Verberne A.J.M., Korim W.S., Sabetghadam A., Llewellyn-Smith I.J. Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes // *Br. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 173 (9). P. 1425–1437.
30. Munding T.O., Mei Q., Foulis A.K. Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained, and islet-selective loss of sympathetic nerves // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. P. 2322–2330.
31. Brissova M., Haliyur R., Saunders D. et al.  $\alpha$  Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes // *Cell Rep.* 2018. Vol. 22 (10). P. 2667–2676.
32. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки
16. McNeilly A.D., McCrimmon R.J. (2018). Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*, 61 (4), 743–750.
17. Alkhatatbeh M.J., Abdalqader N.A., Alqudah M.A.Y. (2019). Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Curr. Diabetes Rev.*, 15 (5), 407–413.
18. Rickels M.R. (2019). Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1454 (1), 68–79.
19. Dunn J.T., Choudhary P., Teh M.M. et al. (2018). The impact of hypoglycaemia awareness status on regional brain responses to acute hypoglycaemia in men with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 61, 1676–1687.
20. Duarte J.M.N., Morgenthaler F.D., Gruetter R. (2017). Glycogen supercompensation in the rat brain after acute hypoglycemia is independent of glucose levels during recovery. *Neurochem. Res.*, 42 (6), 1629–1635.
21. Rehni A.K., Dave K.R. (2018). Impact of hypoglycemia on brain metabolism during diabetes. *Mol. Neurobiol.*, 55 (12), 9075–9088.
22. Shah M., Addison A., Wang P., Zhu W., Chan O. (2019). Recurrent glucose deprivation leads to the preferential use of lactate by neurons in the ventromedial hypothalamus. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, 316 (5), E948–E955.
23. Hwang J.J., Parikh L., Lacadie C. et al. (2018). Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes suppresses brain responses to hypoglycemia. *J. Clin. Invest.*, 128 (4), 1485–1495.
24. Carey M., Gospin R., Goyal A. et al. (2017). Opioid receptor activation impairs hypoglycemic counterregulation in humans. *Diabetes*, 66 (11), 2764–2773.
25. Lontchi-Yimagou E., You J.Y., Carey M. et al. (2018). Potential approaches to prevent hypoglycemia-associated autonomic failure. *J. Investig. Med.*, 66, 641–647.
26. Roopan S., Larsen E.R. (2017). Use of antidepressants in patients with depression and comorbid diabetes mellitus: a systematic review. *Acta Neuropsychiatr.*, 29 (3), 127–139.
27. George P.S., Tavendale R., Palmer C.N., McCrimmon R.J. (2015). Diazoxide improves hormonal counterregulatory responses to acute hypoglycemia in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*, 64 (6), 2234–2241.
28. Rhyu Y.A., Jang J.Y., Park S. et al. (2019). Impaired cortisol and growth hormone counterregulatory responses among severe hypoglycemic patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*, 34 (2), 187–194.
29. Verberne A.J.M., Korim W.S., Sabetghadam A., Llewellyn-Smith I.J. (2016). Adrenaline: insights into its metabolic roles in hypoglycaemia and diabetes. *Br. J. Pharmacol.*, 173 (9), 1425–1437.
30. Munding T.O., Mei Q., Foulis A.K. (2016). Human type 1 diabetes is characterized by an early, marked, sustained, and islet-selective loss of sympathetic nerves. *Diabetes*, 65, 2322–2330.
31. Brissova M., Haliyur R., Saunders D. et al. (2018).  $\alpha$  Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes. *Cell Rep.*, 22 (10), 2667–2676.
32. Klimontov V.V., Myakina N.E. (2014). Glycaemic variability in diabetes: a tool for assessing the quality of

- качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76–82.
33. Аметов А.С., Абаева Ф.Т. Влияние гипогликемии и выраженной вариабельности гликемии на течение сахарного диабета типа 2 // CardioСоматика. 2012. Т. 3, № 4. С. 70–72.
34. Henriksen M.M., Faerch L., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard P. Long-term prediction of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: is it really possible? // J. Diabetes Sci. Technol. 2016. Vol. 10 (6). P. 1230–1235.
35. Lin Y.K., Hung M., Sharma A. et al. Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes // Endocr. Pract. 2019. Vol. 25 (6). P. 517–525.
36. Johnson-Rabbett B., Seaquist E.R. Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review // J. Diabetes. 2019. Vol. 11 (9). P. 711–718.
37. Zinman B., Marso S.P., Christiansen E. et al. Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience // Diabetes Care. 2018. Vol. 41 (8). P. 1783–1791.
38. da Silva T.P.B., Rolim L.C., de Camargo Sallum Filho C.F. et al. Impaired awareness of hypoglycemia is associated with progressive loss of heart rate variability in patients with type 1 diabetes // Diabetol. Metab. Syndr. 2015. Vol. 7 (1). P. 63–67.
39. Yan D., Cai Y., Luo J. et al. FOXO1 contributes to diabetic cardiomyopathy via inducing imbalanced oxidative metabolism in type 1 diabetes // J. Cell Mol. Med. 2020. Vol. 24 (14). P. 7850–7861.
40. Cortassa S., Caceres V., Tocchetti C.G. et al. Metabolic remodelling of glucose, fatty acid and redox pathways in the heart of type 2 diabetic mice // J. Physiol. Vol. 598 (7). P. 1393–1415.
41. Панькив В.И. Клинические аспекты гипогликемии как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа // Междунар. эндокринол. журн. 2011. № 5 (37). С. 91–100.
42. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications // J. Diabetes Res. 2020. Vol. 2020: 7489795.
43. Левин О.С., Чимагомедова А.Ш. Когнитивные нарушения при сахарном диабете // Психиатрия. 2018. № 1 (77). С. 51–59.
44. Perea V., Bertran B., Bellart J. et al. Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. 2019. Vol. 35 (7): e3176.
- glycaemic control and the risk of complications. *Diabetes Mellitus*, 2, 76–82.
33. Ametov A.S., Abaeva F.T. (2012). Influence of hypoglycemia and severe glycemic variability on the course of type 2 diabetes. *CardioSomatics*, 3(4), 70–72. (In Russ.)
34. Henriksen M.M., Faerch L., Thorsteinsson B., Pedersen-Bjergaard P. (2016). Long-term prediction of severe hypoglycemia in type 1 diabetes: is it really possible? *J. Diabetes Sci. Technol.*, 10 (6), 1230–1235.
35. Lin Y.K., Hung M., Sharma A. et al. (2019). Impaired awareness of hypoglycemia continues to be a risk factor for severe hypoglycemia despite the use of continuous glucose monitoring system in type 1 diabetes. *Endocr. Pract.*, 25 (6), 517–525.
36. Johnson-Rabbett B., Seaquist E.R. (2019). Hypoglycemia in diabetes: The dark side of diabetes treatment. A patient-centered review. *J. Diabetes*, 11 (9), 711–718.
37. Zinman B., Marso S.P., Christiansen E. et al. (2018). Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience. *Diabetes Care*, 41 (8), 1783–1791.
38. da Silva T.P.B., Rolim L.C., de Camargo Sallum Filho C.F. et al. (2015). Impaired awareness of hypoglycemia is associated with progressive loss of heart rate variability in patients with type 1 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.*, 7 (1), 63–67.
39. Yan D., Cai Y., Luo J. et al. (2020). FOXO1 contributes to diabetic cardiomyopathy via inducing imbalanced oxidative metabolism in type 1 diabetes. *J. Cell Mol. Med.*, 24 (14), 7850–7861.
40. Cortassa S., Caceres V., Tocchetti C.G. et al. Metabolic remodelling of glucose, fatty acid and redox pathways in the heart of type 2 diabetic mice. *J. Physiol.*, 598 (7), 1393–1415.
41. Pankiv V.I. (2011). Clinical aspects of hypoglycemia as a risk factor for cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology*, 5 (37), 91–100.
42. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. (2020). Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. *J. Diabetes Res.*, 2020, 7489795.
43. Levin O.S., Chimagomedova A.Sh. (2018). Cognitive impairments in diabetes mellitus. *Psychiatry*, 1 (77), 51–59. (In Russ.)
44. Perea V., Bertran B., Bellart J. et al. (2019). Impaired awareness of hypoglycaemia: A new risk factor for adverse pregnancy outcomes in type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 35 (7), e3176.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Рева Инна Александровна** — клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Бондарь Ирина Аркадьевна** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный эндокринолог Сибирского федерального округа.

## ABOUT THE AUTHORS

**Inna A. Reva** — Clinical Resident, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University.

**Irina A. Bondar** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University; Chief Endocrinologist, Siberian Federal District.