

Гипогликемия – предиктор сердечно-сосудистых катастроф

Е.В.Доскина¹, Б.М.Танхилевич²

¹ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, Москва; ²ГУЗ ГКБ им. С.П.Боткина ДЗ г. Москвы

Резюме. Сахарный диабет типа 2 является не только хроническим заболеванием, но и относится к группе постоянно прогрессирующих патологий. Независимо от уровня развития медицины и используемых терапевтических подходов, смертность от сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете превышает показатели общей популяции. По результатам исследования Veterans Affairs Diabetes Trial было выявлено, что тяжелые гипогликемии являются предикторами развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Залогом успешного лечения пациентов с сахарным диабетом типа 2 являются адекватный выбор целевых значений гликемии и поддержание его посредством сочетания лечебных (соблюдение диетологических рекомендаций, прием сахароснижающих препаратов и др.) и немедикаментозных (в первую очередь активный самоконтроль гликемии) мероприятий.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, гипогликемия, самоконтроль, HbA_{1c}, сердечно-сосудистые заболевания.

Hypoglycaemia as predictor of cardiovascular accidents

E.V.Doskina, B.M.Tankhilevich

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow
S.P.Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

Summary. Diabetes mellitus type 2 is not only a chronic disease, but also refers to a group of constantly progressing pathologies. Regardless of the level of development of medicine and used therapeutic approaches, mortality from cardio-vascular complications of diabetes exceeds the figures of the General population. According to the results of Veterans Affairs Diabetes Trial it was revealed that severe hypoglycemia are predictors for the development of myocardial infarction and acute disturbance of cerebral blood circulation. Pledge of successful treatment of patients with type 2 diabetes is the adequate choice of target values of glycaemia and maintaining it by means of a combination of curative (observance of dietary recommendations, reception of hypoglycemic drugs, etc.) and not drug-induced (by which primarily active self-monitoring of blood glucose) activities.

Key words: diabetes type 2, hypoglycemia, self-control, HbA_{1c}, cardiovascular diseases.

Сведения об авторах

Доскина Елена Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО РМАПО.

E-mail: Elena-doskina@rambler.ru

Танхилевич Борис Марленович – канд. мед. наук, зав. отд-нием реанимации для кардиологических больных ГУЗ ГКБ им. С.П.Боткина

Если бы не разрушительные последствия гипогликемии, лечение сахарного диабета было бы очень легким.

Ф.Крейер

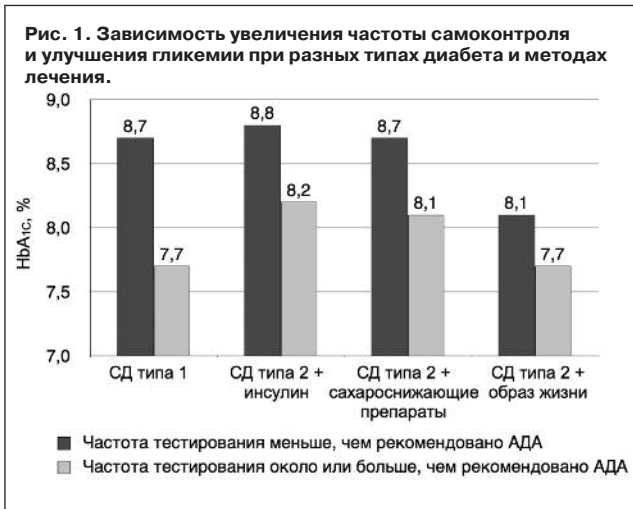
Сахарный диабет (СД) типа 2 является не только хроническим заболеванием, но и относится к группе постоянно прогрессирующих патологий. В основном это обусловлено снижением секреторного потенциала β-клеток поджелудочной железы. В Российской Федерации, как и в большинстве стран, отмечается рост числа больных СД, преимущественно типа 2.

Независимо от уровня развития медицины и используемых терапевтических подходов смертность от сердечно-сосудистых осложнений при СД превышает показатели общей популяции [1–3]. Исследователи сходятся во мнении, что у 75–80% пациентов с СД типа 2 основной причиной летальности являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4–6]. При СД значимо повышается риск развития кардиомиопатий в результате миокардиальной дисфункции, активации оксидации жирных кислот и других метаболических нарушений, активность которых зависит от интенсивности клеточного метаболизма и нарушений утилизации глюкозы, сопровождающих гипогликемические состояния. Следствием кардиомиопатии являются нарушение сократительной функции миокарда и развитие сердечной недостаточности.

Постулировано, что повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1% ассоциировано с увеличением риска ССЗ на 18% [7], что предопределяет целесообразность интенсивной гипогликемизирующей терапии с достижением целевых «близко-нормальных» значений гликемии. Неоспоримым фактом является то, что «золотым стандартом» контроля гликемии признано определение HbA_{1c} – стабильного соединения гемоглобина с глюкозой, которое образуется в результате неферментативной химической реакции гемоглобина А, содержащегося в эритроцитах, с глюкозой крови. Многочисленные проспективные и эпидемиологические исследования, в частности DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), убедительно доказали четкую взаимосвязь между уровнем HbA_{1c} и риском развития осложнений СД. Также показано, что содержание HbA_{1c} отражает средний уровень гликемии за предшествующие 3 мес. Результаты метаанализа 10 исследований, в которых было обследовано суммарно более 7 тыс. пациентов с СД, продемонстрировали, что повышение HbA_{1c} сопряжено с увеличением риска развития всех осложнений диабета на 21%, ССЗ – 18%, инфаркта миокарда (ИМ) – 13%, ИМ с летальным исходом – 16%, острого нарушения мозгового кровообращения – 17%, пора-

Таблица 1. Влияние уровня компенсации на прогноз при СД [8–12]

Исследование	HbA _{1c} (интенсивное)	HbA _{1c} (стандарт)	Снижение общего риска для ССЗ
UKPDS (инсулин/препараты группы сульфонилмочевины), %	7,0	7,9	16
UKPDS (метформин), %	7,4	8,0	39
Kumamoto, %	7,1	9,4	46
ADVANCE, %	6,5	7,3	12
UGDP	Тошачковая гликемия 130–146 мг/мл	Тошачковая гликемия 170–186 мг/мл	9%



жения периферических сосудов – 28%. При анализе данных крупномасштабных исследований – UKPDS, ADVANCE, UGDP и др. – было отмечено снижение общего риска развития ССЗ на 9–46% в зависимости от вида терапии, типа достижения и уровня целевого значения HbA_{1c} (табл. 1).

Однако следует отметить, что определение HbA_{1c} не должно заменить рутинное исследование – определение гликемии натощак и постпрандиально. Особенно важным является самоконтроль, проводимый самим пациентом. Так, в исследовании, проведенном группой под руководством A.Karter, наглядно продемонстрировано, что увеличение частоты самостоятельного тестирования способствует улучшению гликемии – снижению HbA_{1c} на 0,4–1% (рис. 1).

Важно отметить, что при СД типа 2 необходимо проводить самоконтроль гликемии с частотой от 2 раз и более. Так, согласно рекомендациям L.Monnier (2008 г.) пациентам с СД типа 2 необходимо проводить тестирование гликемии 2–4 раза в сутки как натощак, так и постпрандиально (рис. 2). Однако частота контроля для каждого пациента должна быть установлена индивидуально в зависимости от интенсивности и вида терапии (при инсулинотерапии может быть рекомендован самоконтроль от 3 до 8 раз в сутки), течения диабета (наличие гипогликемий в анамнезе), сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые патологии и др.) и прочих дополнительных факторов.

Так, ряду пациентов, особенно получающих инсулинотерапию, пожилого возраста с интеркуррентными заболеваниями или в стадии обострения может быть рекомендован более частый режим самоконтроля для выявления и оценки степени тяжести гипогликемии (особенно бессимптомной). Доказано, что гипогликемические реакции являются лимитирующим фактором в достижении длительной нормогликемии. Несмотря на доступные методы самоконтроля гликемии и большое разнообразие групп сахароснижающих препаратов, частота развития гипогли-



кемических состояний остается крайне высокой. На протяжении длительного времени было распространено мнение о том, что тяжелые гипогликемии относительно редко встречаются при СД типа 2, в частности у больных, получающих инсулинотерапию. Широко цитируемые результаты UKPDS не позволили в достаточной мере оценить частоту гипогликемий. Недооценка этих событий, скорее всего, была обусловлена выбранным методом регистрации эпизодов и дизайном самого исследования. Однако, несмотря на то, что количество тяжелых гипогликемий у этих пациентов ниже, чем при СД типа 1, она существенно увеличивается с длительностью стажа как диабета, так и инсулинотерапии. Так, от 7 до 25% всех пациентов испытывают по меньшей мере один эпизод тяжелой гипогликемии в год. Частота гипогликемий не зависит от вида диабета (СД типа 1 или 2), стажа и дозы инсулина. В срочной медицинской помощи нуждаются некоторые пациенты с тяжелыми эпизодами гипогликемии, однако в большинстве ситуаций последние успешно купируются родственниками или друзьями. Исследование, проведенное в Шотландии, показало, что распространенность событий, купируемых сотрудниками служб скорой помощи, практически не отличается среди пациентов с СД типа 1 и 2 на инсулинотерапии, однако срочная медицинская помощь втрое чаще требуется именно пациентам с СД типа 2. Гипогликемии, связанные с приемом препаратов сульфонилмочевины, также распространены гораздо шире, чем принято считать. В британском исследовании гипогликемии у пациентов с СД типа 2 (UK Hypoglycaemia Study) и удовлетворительным контролем гликемии (средний уровень HbA_{1c} в течение года наблюдения не превышал 7,4%) частота тяжелых эпизодов составила 7% в год, что значительно превышало ожидаемую цифру. Многие эпизоды гипогликемий у пожилых пациентов могут ошибочно приниматься за цереброваскулярную патологию или деменцию, несмотря на то, что достаточно хорошо были разработаны критерии диагностики и ведения пациентов с гипогликемическими состояниями. Рабочая группа Американской диабе-

Таблица 2. Классификация гипогликемий по АДА [13]

Вид гипогликемии	Основные характеристики
Тяжелая гипогликемия	Состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других мероприятий
	Может привести к коме
	Измерение глюкозы плазмы может быть доступно/недоступно
	Неврологическое восстановление связано с повышением уровня глюкозы до нормального
Подтвержденная симптоматическая гипогликемия	Типичные симптомы гипогликемии
	Зафиксированный уровень глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
Бессимптомная гипогликемия	Уровень глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
	Отсутствие клинических симптомов гипогликемии
Вероятная симптоматическая гипогликемия	Есть симптомы гипогликемии
	Нет измерения глюкозы плазмы (многие пациенты купируют симптомы углеводами без измерения глюкозы плазмы)
	Предположительно симптомы гипогликемии вызваны уровнем глюкозы плазмы 3,9 ммоль/л и менее
Относительная гипогликемия	Есть симптомы гипогликемии
	Измеренная глюкоза плазмы более 3,9 ммоль/л



тической ассоциации (АДА) включает в понятие «гипогликемия» все эпизоды снижения уровня глюкозы, которые могут причинить потенциальный вред организму не только путем прямого воздействия, но и вследствие нарушения контррегуляции и чувствительности к гипогликемиям [13]. При этом выделено 5 основных групп гипогликемий (табл. 2).

Важно отметить, что одним из достоинств данной классификации является то, что в ней отражаются не только показатели гликемии, но и выраженность основных ее проявлений. В то же время общеизвестный факт – некоторые пациенты с постоянным неудовлетворительным гликемическим контролем испытывают те или иные симптомы гипогликемий при уровне глюкозы плазмы более 3,9 ммоль/л. Европейское агентство по регистрации лекарственных средств рекомендовало считать нижним порогом глюкозы крови для определения гипогликемии 3,0 ммоль/л при оценке возможного риска всех сахароснижающих препаратов [14]. Важно отметить, что данные симптомы вызывают состояние дистресса и ограничивают достижение оптимального гликемического контроля. Поэтому в отечественных рекомендациях по ведению пациентов, страдающих СД, гипогликемия характеризуется снижением глюкозы плазмы менее 2,8 ммоль/л, которая сопровождается определенной клинической симптоматикой или ниже 2,2 ммоль/л вне зависимости от наличия симптомов. Так, уже начиная с уровня 4,6 ммоль/л отмечаются ответные реакции в виде ингибирования эндогенного инсулина разной выраженности и интенсивности (рис. 3).

Для гипогликемической болезни патогномичной является триада Уиппла [15]:

1. Возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки.
2. Снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 1,7 ммоль/л у детей до 2 лет, ниже 2,2 ммоль/л – старше 2 лет.
3. Купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

Симптомы гипогликемии обусловлены 2 основными факторами:

- стимуляцией симпатoadреналовой системы, в результате чего усиливается секреция катехоламинов;
- дефицитом снабжения глюкозой головного мозга (нейрогликемия), что равносильно снижению потребления кислорода нервными клетками.

Такие симптомы, как обильное потоотделение, постоянное чувство голода, ощущение покалывания в губах и пальцах, бледность, сердцебиение, мелкая дрожь, мышечная слабость и утомляемость, обусловлены возбуждением симпатoadреналовой системы. Это ранние предвестники приступа гипогликемии.

Нейрогликемические симптомы проявляются головной болью, зевотой, невозможностью сосредоточиться, утомляемостью, неадекватностью поведения, галлюцинациями. Иногда возникают и психические симптомы в виде депрессии и раздражительности, дремотного состояния днем и бессонницы по ночам. Из-за разнообразия симптомов гипогликемии, среди которых часто доминирует реакция тревоги, многим больным ставят ошибочные диагнозы невроза или депрессии. Длительная и глубокая гипогликемическая кома может вызвать отек и набухание головного мозга с последующим необратимым повреждением центральной нервной системы. Частые приступы гипогликемии приводят к изменению личности у взрослых, снижению интеллекта у детей. Отличие симптомов гипогликемии от настоящей неврологической состояний – положительный эффект приема пищи, обилие симптомов, не укладывающихся в клинику неврологического заболевания. Наличие выраженных нервно-психических нарушений и недостаточная осведомленность врачей о гипогликемических состояниях часто приводят к тому, что вследствие диагностических ошибок больные с органическим гиперинсулинизмом длительно и безуспешно лечатся под самыми разными диагнозами.

Рис. 4. Клинические последствия гипогликемии.



Нераспознанная гипогликемия у больных с длительным СД может возникать во сне (феномен Сомоджи) [15]. В ответ на снижение уровня глюкозы отмечается гиперсекреция контринсулярных гормонов. В утренние часы показатели глюкозы крови значительно возрастают, и их неправильно оценивают как следствие недостаточной дозы инсулина или перорального сахароснижающего препарата. В связи с этим увеличивается доза препарата, тем самым ухудшается течение СД. В этом случае заболевание протекает с резкими колебаниями гликемии в течение суток.

Важно понимать, что «запуск» контринсулярной секреции реализуется в следующем порядке: происходит выброс глюкагона, далее адреналина, соматотропного гормона и кортизола. В основе патогенеза начальных симптомов лежит гипоксия корковых отделов головного мозга. В дальнейшем происходит мощная стимуляция автономной нервной системы, высвобождение большого количества катехоламинов, что в совокупности оказывает выраженный гемодинамический эффект, потенцирование гемостаза и коагуляции. С одной стороны, эти процессы могут приводить к изменениям регионарного кровотока и провоцировать миокардиальную или церебральную ишемию, вызывая ИМ, сердечную недостаточность или инсульт. Исследованиями экспериментальной гипогликемии и повышением уровня адреналина в результате контринсулярного ответа показано снижение уровня калия, которое связывают с прямым действием высоких доз инсулина при гипогликемии на Na^+/K^+ АТФазу кардиомиоцитов. Значение гипогликемии обусловлено ролью ионов калия в трансмембранном потенциале действия кардиомиоцитов. Адреналин, в свою очередь, оказывает действие на кардиомиоциты, вызывая раннюю и отсроченную следовую деполяризацию в миоцитах животных либо опосредованное путем воздействия на препараты группы β -адреноблокаторов с задержкой инактивации входящих кальциевых потоков, что также приводит к удлинению потенциала действия. В то же время высвобождение катехоламинов в ответ на гипогликемию ведет к снижению уровня калия плазмы, что отражается на изменениях электрокардиографии, включая удлинение интервала QT, и процессах реполяризации миокарда, что у ряда пациентов может приводить к возникновению аритмий, а это также может служить триггерным механизмом для развития острых ССЗ. Удлинение интервала QT, наблюдаемое при СД, обуславливает повышение чувствительности миокарда к аритмогенным воздействиям, включая перегрузку кальцием. Именно перегрузка кальцием, обусловленная снижением активности Na^+/K^+ АТФазы, в этой ситуации определяет изме-

нение в саркоплазме и миоплазме, приводящее к нарушениям соотношения внутриклеточного натрия и кальция и формирования электрических импульсов в миокарде. Удлинение интервала QT у пациентов с СД встречается чаще, чем в общей популяции. По данным исследования EURODIAB IDDM (на примере когорты, состоящей из 3250 взрослых пациентов, больных СД типа 1, из 16 стран Европы) было выявлено, что удлинение данного интервала было зарегистрировано у 16% больных (среди детей и подростков этот показатель выявлялся чаще у 23%), в то же время в контрольной группе удлинение QT встречалось только у 3,2% больных.

Изменение процессов реполяризации, ухудшение миокардиальной перфузии на фоне гипогликемии, а также снижение барорефлекторной чувствительности и симпатического ответа на стресс могут значительно увеличить риски развития аритмии, такие как фибрилляция предсердий, полиморфная желудочковая тахикардия, которые могут приводить к внезапной смерти.

По результатам Veterans Affairs Diabetes Trial [4] выявлено, что тяжелые гипогликемии являются предикторами развития ИМ и острого нарушения мозгового кровообращения. В другом масштабном проекте – рандомизированном двухфакториальном исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показано, что смертность была выше у пациентов с зарегистрированными гипогликемическими эпизодами независимо от терапевтической стратегии. Основные клинические последствия гипогликемии у больных СД систематизированы и представлены на рис. 4.

Патофизиологические эффекты гипогликемий, определяющие риск сердечно-сосудистых событий, включают контринсулярный ответ (активация выброса кортикостероидов, адренорегуляторного, соматотропного гормона, глюкагона) на гипогликемию, в том числе избыточную секрецию катехоламинов и соответствующие кардиальные адренергические эффекты, среди которых повышение риска аритмий сердца и внезапной смерти. Результаты исследования ACCORD наглядно продемонстрировали, что общий показатель смертности у больных СД типа 2 без гипогликемических эпизодов составляет 1,2%, а при их наличии увеличивается до 3,3%. Анализ результатов этого исследования установил также связь возникновения гипогликемии с методом терапии (интенсивный или стандартный). Количество зарегистрированных эпизодов гипогликемии, требующих медицинской помощи, было значительно выше в группе интенсивного гликемического контроля (10,5% против 3,5%). Исследование NICESUGAR продемонстрировало, что поддержание более жесткого контроля гликемии (целевой уровень 4,5–6,1 ммоль/л) в условиях отделений неотложной терапии сопровождается увеличением показателя летальности. В соответствии с данным фактом в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД [16] терапевтические цели для пациентов СД индивидуализированы в зависимости от наличия осложнений и/или гипогликемических состояний (табл. 3).

Следующим важным фактором, ограничивающим снижение уровня HbA_{1c} до целевых значений, является наличие связи гипогликемий с когнитивными нарушениями и деменцией. Причем повторные эпизоды гипогликемий повышают риск развития деменции. Гипогликемия является причиной смерти больных СД в 2–4% случаев, включая самоубийства при помощи передозировки инсулина.

Таблица 3. Алгоритм индивидуализированного выбора целевых значений HbA_{1c}

Состояние	Возраст, %		
	молодой	средний	пожилой или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0	<7,5	<8,0

Скорее всего, этот процент значительно выше, так как гипогликемию нельзя определить после смерти. Многим больным, умершим не в больнице, просто не ставится такой диагноз. Кроме того, уже было указано на то, что гипогликемия может спровоцировать такие опасные события, как ИМ, инсульт. Из-за острой гипокалиемии гипогликемия может вызвать сердечную аритмию и быть причиной смерти в постели молодых людей, больных СД. При тяжелых гипогликемических комах нейрпатологические изменения мозга зависят от выраженности нейрогликолиза и отека мозга.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных СД, склонных к развитию гипогликемий, может быть осуществлена ужесточением и учащением самоконтроля гликемии с использованием современных средств самоконтроля. В настоящее время для самоконтроля гликемии используются фотометрические и электрохимические приборы. Ферменты тест-полосок в фотометрических глюкометрах реагируют с глюкозой исследуемой крови, в результате чего пропорционально гликемии меняется цвет тестовой зоны. Данное изменение окраски регистрируется с помощью спектрометра. В более современных приборах (например, глюкометрах Контур ТС) используется электрохимический метод. В большинстве электрохимических систем применяется технология амперометрии, в ходе которой измеряется сила тока, возникающая в ходе химической реакции между ферментом тестовой зоны и глюкозой крови испытуемого. В современных глюкометрах Контур ТС используется фермент нового поколения – FAD-GDH. Он подавляет интерферирующее воздействие неглюкозных сахаров, кислорода, некоторых лекарственных препаратов и др. Это позволяет увеличить точность измерений, которая является очень важным фактором эффективности самоконтроля. На этот показатель могут оказывать влияние следующие факторы:

- значение гематокрита (например, повышенный гематокрит может наблюдаться при обезвоживании, у пациентов с сопутствующей хронической obstructивной болезнью легких, беременных и др.);
- интерферирующие действия различных агентов;
- температура и влажность среды;
- общее состояние пациента;
- прием лекарственных препаратов. Такие препараты, как парацетамол, аскорбиновая кислота, витамин С, ацетилсалициловая кислота и другие, могут значительно исказить значение гликемии, особенно при высокой концентрации перечисленных агентов в крови;
- сопутствующие заболевания. Так, мочевая кислота, билирубин, липиды и т.д. могут исказить результаты измерения.
- и другие.

В то же время ошибочные значения при исследовании гликемии могут также быть обусловлены следующими факторами:

- неправильной кодировкой прибора самим пациентом. Было выявлено, что неправильная кодировка

тест-полосок приводит к искажению показателей гликемии как в сторону завышения результатов, так и занижения (в пределах 37–29%) [17]. Данный факт способствовал созданию приборов с технологией No Coding, в частности глюкометров Контур ТС;

- ошибками при калибровке прибора. Важным достижением современных глюкометров является автоматическая калибровка, которая проводится каждый раз, когда тест-полоски вставляются в прибор;
- ошибками при получении исследуемого материала – крови;
- нарушениями алгоритма при проведении анализа и др.

Таким образом, залогом успешного лечения пациентов с СД типа 2 является, с одной стороны, адекватный выбор целевых значений гликемии, с другой – поддержание гликемии посредством сочетания лечебных (соблюдение диетологических рекомендаций, прием сахароснижающих препаратов и/или инсулинотерапия и др.) и немедикаментозных (регулярная физическая нагрузка, активный самоконтроль гликемии) мероприятий.

Литература

1. Animan EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *NEJM* 1996; 335 (18): 1342–9.
2. Balkau B, Simon D. Survival in people with type 2 diabetes as a function of HbA(1c). *Lancet* 2010; 375 (9713): 438–40.
3. Balkau B. New diagnostic criteria for diabetes and mortality in older adults. *DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Lancet* 1999; 353 (9146): 68–9.
4. Becker A, Bos G, Vegt F et al. Cardiovascular events in type 2 diabetes: comparison with nondiabetic individuals without and with prior cardiovascular disease. 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Eur Heart J* 2003; 24 (15): 1406–13.
5. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109 (7): 855–60.
6. Naiban DM, Buse JB, Davidson MB et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (1): 193–203.
7. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141 (6): 421–31.
8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–53.
9. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (2): 103–17.
10. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358: 2560–72.
11. Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *NEJM* 2009; 360 (2): 129–39.
12. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 (Suppl. 2): 789–830.
13. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2011. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl. 1).
14. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245–54.
15. Доскина ЕВ. Эндокринологические эпонимические синдромы и симптомы. М.: Энциклопедия, 2008.
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой. М., 2011; с. 9.
17. Raine CH, Schrock LE, Edelman SV, Mudaliar SRD et al. Significant insulin dose errors may occur if blood glucose results are obtained from miscoded meters. *J Diabetes Science Technology* 2007; 1: 205–10.