

Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете

Майоров А.Ю., Мельникова О.Г.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье дается обзор основных положений, касающихся гипогликемии у больных сахарным диабетом. Приводится определение и классификация гипогликемий согласно критериям Американской диабетической ассоциации, European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Канадской диабетической ассоциации, Российским алгоритмам специализированной помощи больным сахарным диабетом. Показана распространенность гипогликемий у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа по данным крупных международных исследований. Рассмотрены факторы, способствующие развитию гипогликемий, клиническая картина. Дана подробная характеристика такого явления, как нарушение чувствительности к гипогликемиям. Проанализированы психологические аспекты влияния гипогликемии, в том числе на качество жизни и достижение целевых параметров гликемического контроля.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипогликемия, глюкоза плазмы

Clinical and psychological aspects of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus

Mayorov A.Yu., Mel'nikova O.G.

Endocrinological Research Centre, Moscow

This paper reviews key aspects of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus. The description and classification of hypoglycemias are presented in conformity with criteria of American Diabetes Association, European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Canadian Diabetes Association, and Russian Algorithm of specialized care for diabetic patients. The main factors responsible for the development of hypoglycemia and its clinical picture are considered. A detailed characteristic of abnormal sensitivity to hypoglycemia is given. Psychological aspects of the effects of hypoglycemia on the quality of life and achievement of target parameters of glycemic control are analysed.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemia, plasma glucose

Определение гипогликемии

Гипогликемия (от греч. hyp — ниже, glukus — сладкий, haima — кровь) — снижение содержания глюкозы в крови.

Естественно, что при сахарном диабете (СД) врачи сталкиваются в основном с ятрогенными гипогликемиями. Эта проблема впервые появилась в 1922 г. с момента первого применения инсулина [1] (2 в Def). В течение многих лет клинический синдром гипогликемии документируется триадой Whipple, предложенной в 1938 г. [2]: симптомы, низкий уровень глюкозы в плазме, исчезновение симптомов после нормализации уровня глюкозы. Но единого определения гипогликемии, так же как и единого уровня глюкозы плазмы, соответствующего гипогликемии, не существует. С одной стороны, оптимальное определение гипогликемии должно быть применимо для принятия клинических решений как пациентами с СД, так и медицинскими работниками, а также для клинических исследований сахароснижающих препаратов, приборов для измерения глюкозы и выработки стратегий управления СД. С другой стороны, определение гипогликемии должно быть: 1) свободно от ошибок измерения; 2) клинически значимо; 3) применимо ко всем лицам с СД; 4) применимо к любому времени суток; 5) измеримо широкодоступными методами; 6) сообщается в стандартизованном виде. Так, рабочая группа по гипогликемии Американской диабетической ассоциации (ADA) включает все эпизоды низкого уровня глюкозы, которые могут принести потенциальный вред организму не только с точки зрения прямого воздействия, но и приводящего к нарушению контррегуляции и нарушению чувствительности к гипогликемиям [3-7]. В дополнение к этому система контррегуляции запускается у здоровых людей при уровне глюкозы плазмы 3,6–3,9 ммоль/л. В связи с этим ADA различает следующие виды гипогликемий и дает им определение [8]:

1) тяжелая гипогликемия:

- событие, требующее помощи посторонних лиц для введения углеводов, глюкагона или других действий;
- может привести к коме;

- измерение глюкозы плазмы может быть доступно/недоступно;
 - неврологическое восстановление связано с повышением уровня глюкозы до нормального;
- 2) подтвержденная симптоматическая гипогликемия:
- типичные симптомы гипогликемии;
 - измеренная глюкоза плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л;
- 3) бессимптомная гипогликемия:
- измеренная глюкоза плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л;
 - нет симптомов гипогликемии;
- 4) вероятная симптоматическая гипогликемия:
- симптомы гипогликемии;
 - нет измерения глюкозы плазмы.

Многие пациенты лечат симптомы углеводами без измерения глюкозы плазмы.

- предположительно, симптомы гипогликемии вызваны уровнем глюкозы плазмы $\leq 3,9$ ммоль/л;

5) относительная гипогликемия:

- симптомы гипогликемии;
- измеренная глюкоза плазмы $> 3,9$ ммоль/л.

Хорошо известно, что некоторые пациенты с хронически плохим гликемическим контролем испытывают симптомы гипогликемии при уровне глюкозы плазмы $> 3,9$ ммоль/л. Эти симптомы вызывают дистресс и ограничивают достижение оптимального гликемического контроля.

European Agency for Evaluation of Medicinal Products различает следующие виды гипогликемий [9]:

- 1) большие гипогликемические эпизоды:
- симптоматические эпизоды, требующие посторонней помощи вследствие нарушения сознания или поведения с уровнем глюкозы крови $< 3,0$ ммоль/л;
 - восстановление после введения глюкозы или глюкагона;
- 2) малые гипогликемические эпизоды:
- симптоматические/бессимптомные с уровнем глюкозы крови $< 3,0$ ммоль/л;
 - нет необходимости в посторонней помощи;

3) предполагаемые гипогликемические эпизоды:

- в случаях невозможности определения глюкозы крови.
- Канадская диабетическая ассоциация включает в определение гипогликемии следующее [10]:
 - развитие автономных или нейрогликопенических симптомов;
 - уровень глюкозы плазмы $<4,0$ ммоль/л у больных, получающих инсулин или секретотоги;
 - симптомы проходят после введения углеводов.

В «Алгоритмах специализированной помощи больным сахарным диабетом», которые являются национальными стандартами диагностики и лечения СД, написано, что «гипогликемия – снижение глюкозы плазмы до $<2,8$ ммоль/л, сопровождающееся определенной клинической симптоматикой, или до $<2,2$ ммоль/л, независимо от наличия симптоматики» [11]. Это определение взято из литературы [12-15]. Также в Российских стандартах различают легкую гипогликемию, при которой не требуется помощь другого лица (с потерей сознания или без нее). При этом отмечается, что мероприятия по купированию гипогликемии у больных СД при проведении медикаментозной сахароснижающей терапии следует начинать при уровне глюкозы плазмы $3,3 - 3,9$ ммоль/л.

Регистрация гипогликемий

Как минимум эпизод гипогликемии должен быть зарегистрирован в каждой из трех категорий: тяжелая гипогликемия, документированная симптоматическая гипогликемия, бессимптомная гипогликемия. Поскольку тяжелые гипогликемии относительно редки, большинство сообщенных эпизодов будут требовать соответствующего подтверждения путем измерения уровня глюкозы. Такие критерии используются для исследований новых препаратов и разработки стратегий лечения. Но в этом случае мы можем столкнуться с недооценкой частоты гипогликемий. Поэтому было бы полезно регистрировать и вероятные симптоматические гипогликемии, и относительные гипогликемии, хотя их и не следует использовать для статистических расчетов. В настоящее время нет стандартизованного соглашения о сообщении частоты гипогликемий. Рабочая группа по гипогликемиям ADA рекомендует, что следует регистрировать как пропорцию (процент) больных, имевших эпизоды гипогликемии, так и частоту эпизодов (например, количество эпизодов на 100 пациенто-лет) для каждой из категорий гипогликемии. Часто, особенно у больных СД 1 типа (СД1), гипогликемии встречаются в ночное время [16, 17]. Эпизоды ночных гипогликемий колеблются в интервале от бессимптомных до тяжелых и даже потенциально опасных для жизни. К тому же бессимптомные ночные гипогликемии вызывают постепенное нарушение контррегуляции и нарушение распознавания гипогликемий [3, 4, 18, 19]. Следовательно, необходимо отдельно учитывать ночные и дневные эпизоды гипогликемий. Также надо отметить, что, если пациенты с высоким риском гипогликемий исключаются из исследования, это может повлиять на анализируемую частоту гипогликемий.

В некоторых случаях можно столкнуться с псевдогипогликемиями. Они встречаются при некоторых хронических лейкозах, когда число лейкоцитов заметно повышено. Эта артефактная гипогликемия отражает утилизацию глюкозы лейкоцитами, после того как взят образец крови. Такое гипогликемическое состояние, следовательно, не связано с симптомами СД. Другие артефактные гипогликемии могут наблюдаться при неправильном взятии проб или их хранении, ошибках в методике анализа или путанице между концентрациями глюкозы в плазме и цельной крови. Содержание глюкозы в цельной крови примерно на 12% ниже, чем в плазме. Следует помнить, что для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы лабораторными методами должно проводиться сразу

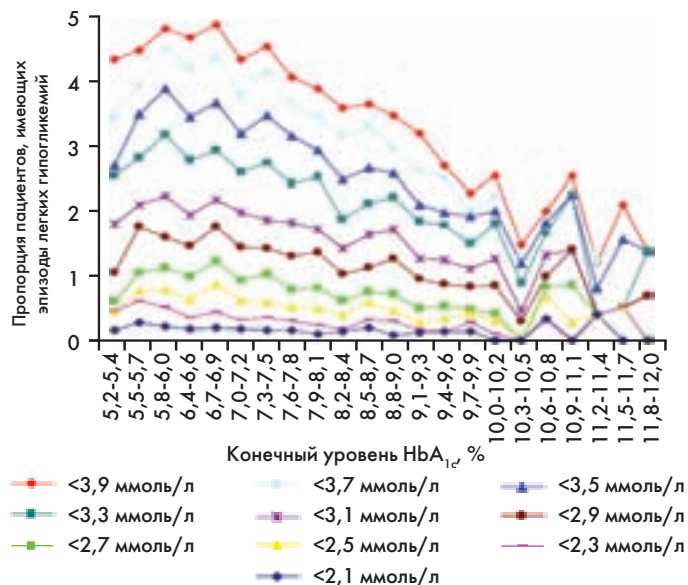


Рис. 1. Частота легких гипогликемий в зависимости от уровня глюкозы плазмы для определения гипогликемии и уровня HbA_{1c}

после взятия крови или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре $0-4^{\circ}C$, или быть взята в пробирку с консервантом (флуорид натрия) [20]. Хотя точное лабораторное определение глюкозы плазмы для диагностики гипогликемий было бы идеальным, на практике мы используем результаты самоконтроля или длительного мониторингирования глюкозы, которые дают определенную ошибку.

Распространенность гипогликемий

Распространенность гипогликемий будет напрямую зависеть от выбранного уровня глюкозы. Определение гипогликемии, как любого случая снижения уровня глюкозы ниже $4,0$ ммоль/л может привести к завышенной частоте (клинически значимой) гипогликемий. Глюкоза плазмы снижается ниже этого уровня у здоровых лиц, и нахождение в диапазоне $3,5-4,0$ ммоль/л, по-видимому, имеет небольшое клиническое значение. Результаты некоторых исследований по титрации инсулина определили взаимосвязь между частотой возникновения и уровнем определения гипогликемии. Ниже, на рисунке 1, представлена частота гипогликемий в зависимости от выбранного уровня глюкозы плазмы для определения гипогликемий и уровня HbA_{1c} [21]. Естественно, что чем ниже выбран порог глюкозы для определения гипогликемии, тем меньше встречаемость гипогликемий. В то же время было показано, что чем ниже порог глюкозы для гипогликемии, тем больше число симптоматических гипогликемий.

Частота гипогликемий существенно различается при СД1 и СД2. Так или иначе гипогликемия – это факт жизни для большинства больных СД1. Средний пациент имеет неизменное число эпизодов бессимптомной гипогликемии и страдает от двух эпизодов симптоматической гипогликемии в неделю, что означает тысячи таких эпизодов в течение жизни [22]. У него бывает не менее 1 эпизода тяжелой гипогликемии в год. Пока нет доказательств, что проблема была решена со времени проведения исследования DCCT в 1993 г. [16]. Например, исследовательская группа по гипогликемии в Великобритании в 2007 г. сообщила, что частота тяжелых гипогликемий составляет 110 и 320 эпизодов на 100 пациенто-лет у лиц с СД1 с длительностью заболевания менее 5 лет и более 15 лет соответственно [23]. При СД2 гипогликемии встречаются реже. Проспективное популяционное исследование, проведенное Donnelly [24], показало, что частота гипогликемий у пациентов с СД2 на инсулинотерапии

составляет примерно 1/3 от той, которая наблюдалась при СД1. Частота легкой и тяжелой гипогликемии составила 4 300 и 115 эпизодов на 100 пациенто-лет соответственно при СД1 и 1 660 и 35 при СД2 на инсулинотерапии. В исследовании UKPDS примерно 3% испытывают тяжелые гипогликемии и 40% – гипогликемии любой тяжести [25], что меньше встречаемости гипогликемий у больных СД1 в исследовании DCCT [17]. От 15 до 21% больных на препаратах сульфонилмочевины сообщили о каких-либо эпизодах гипогликемии в течение 10 лет по сравнению с 8% больных на метформине [26]. При этом доля больных, имевших эпизоды тяжелых гипогликемий, была значительно выше в группе интенсивного лечения, особенно среди получающих инсулинотерапию. Частота гипогликемий при СД2 также прогрессивно возрастает с увеличением длительности заболевания. Например, исследовательская группа по гипогликемии в Великобритании сравнила пациентов с СД2, получающих инсулинотерапию менее 2 лет и более 5 лет. Было обнаружено, что распространенность тяжелой гипогликемии составляет 7 и 25%, а частота – 10 и 70 эпизодов на 100 пациенто-лет соответственно [23]. Соответствующие значения для легких гипогликемий были 51 и 64% и 410 и 1 200 эпизодов на 100 пациенто-лет.

Причины гипогликемии

Основной причиной гипогликемии является избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

Провоцирующие факторы разделяются на [27]:

- 1) непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией:
 - передозировка инсулина, препаратов сульфонилмочевины или глинидов: ошибка больного (ошибка в наборе дозы, слишком высокие дозы, отсутствие самоконтроля и обучения), неисправность инсулиновой шприц-ручки или глюкометра, намеренная передозировка; ошибка врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, слишком высокие дозы);
 - изменение фармакокинетики инсулина или пероральных препаратов: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций (внутримышечное введение, неправильная ротация мест инъекций, массаж места инъекции), лекарственные взаимодействия препаратов;
- 2) связанные с питанием:
 - пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов;
 - прием алкоголя;
 - ограничение питания для снижения массы тела (без соответствующего уменьшения дозы сахароснижающих препаратов);
 - замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии);
 - рвота, синдром мальабсорбции;
- 3) повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период;
- 4) беременность (первый триместр) и кормление грудью.

Клиническая картина

Поскольку мозг использует глюкозу как основной источник энергии, он очень чувствителен к ее недостатку. Когда возникает гипогликемия, чтобы избежать повреждения жизненно важных органов и структур, в работу вступает система контррегуляции, которая позволяет повысить уровень глюкозы даже

без поступления ее извне за счет собственных запасов (продукция глюкозы печенью). Первый ответ на снижение глюкозы крови – подавление секреции инсулина и продукция контррегуляторных гормонов. Снижение секреции инсулина начинается при уровне глюкозы в пределах нормального уровня, в среднем ниже 4,5 ммоль/л [3]. Глюкагон и адреналин являются основными гормонами обратной регуляции. Повышение их секреции начинается при уровне глюкозы 3,6–3,9 ммоль/л. Другими гормонами, реагирующими на гипогликемический стресс, являются норадреналин, кортизол и гормон роста, но их действие замедленное. Метаболические эффекты глюкагона и адреналина – немедленные: стимуляция гликогенолиза в печени и, позднее, глюконеогенеза приводит в результате к повышенной продукции глюкозы печенью. Глюкагон, по-видимому, является наиболее важным гормоном обратной регуляции во время острой гипогликемии. Если секреция глюкагона не нарушается, то симптомы гипогликемии ликвидируются быстро. Если секреция глюкагона снижена или отсутствует, то катехоламины являются основными гормонами обратной регуляции с немедленным эффектом. Порог для контррегуляции может быть выше при СД2 по сравнению с СД1.

Симптомы гипогликемии неспецифичны [27–29]. Чем быстрее снижается уровень глюкозы, тем больше выраженность проявлений гипогликемии. Начало когнитивных, физиологических и симптоматических изменений может встречаться как в пределах порогового уровня гликемии, определенного для здоровых лиц, так и при высоком уровне глюкозы у длительно декомпенсированных больных. Все симптомы условно можно разделить на три группы:

- 1) автономные (активация автономной нервной системы): дрожь, потливость, учащенное сердцебиение, мидрiaz, бледность кожи, чувство голода, беспокойство, тошнота, парестезии. Часть из них является адренергическими, часть – холинергическими;
- 2) нейрогликопенические (недостаточное снабжение головного мозга глюкозой): слабость, нарушение концентрации, головокружение, головная боль, затрудненная речь, нарушение координации, нарушение зрения, чувство тепла, нарушение поведения, эмоциональная лабильность. При тяжелой гипогликемии возникают судороги, спутанность сознания, кома. Следует помнить, что симптомы гипогликемии очень индивидуальны. Даже у одного и того же человека в разных ситуациях симптомы могут быть различными и возникать в разной последовательности. На них влияют различные факторы – такие как прием алкоголя и лекарственных препаратов, сон, психологическое состояние человека и другие.

Нарушение чувствительности к гипогликемиям

Это сниженная способность определять начало острой гипогликемии, которая включает в себя нарушения профиля симптомов, снижение интенсивности или количества симптомов, нарушение способности интерпретировать симптомы. В ряде случаев (около 7%) может проявляться полной нечувствительностью к гипогликемии [30]. Нарушение чувствительности к гипогликемиям (или нарушение распознавания гипогликемий) является результатом нарушения системы контррегуляции, т.е. сниженного симпатоадреналового ответа на низкий уровень глюкозы [3, 31–34]. Встречается у 20–25% больных СД1, 10% больных СД2 на инсулинотерапии. Повышает риск тяжелой гипогликемии в 3–6 раз [35, 36]. Для диагностики этого состояния необходимо соблюдение следующих условий: предшествующий опыт гипогликемий, последний эпизод гипогликемии в рамках предшествующего года, оценка проводится на основании субъективного опыта в состоянии бодрствования. Диагностика проводится на основании описания самого больного, окружающих

людей, данных самоконтроля гликемии или длительного мониторинга глюкозы, результатов специальных опросников [35, 37]. Способы борьбы с этим осложнением:

- чувствительность может восстанавливаться, если полностью избегать гипогликемий;
- повысить целевые параметры гликемического контроля;
- перевод на базис-болюсный режим инсулинотерапии или помповую инсулинотерапию;
- использование частых промежуточных приемов пищи;
- частый самоконтроль глюкозы крови или длительное мониторирование глюкозы;
- проведение специального обучения таких пациентов;
- обсуждается вопрос использования кофеина.

Психологические аспекты гипогликемии

Актуальность проблемы гипогликемий в диабетологической практике не исчерпывается лишь клинической значимостью. Эффективность лечения и исходы СД как хронического заболевания во многом определяются адекватной психологической установкой пациентов на длительное лечение и оценку своего состояния. При этом гипогликемии, являясь специфичным для СД состоянием, могут выступать в роли мощного психотравмирующего фактора и приводить к формированию реакций (нозогеней).

При проведении любой медикаментозной сахароснижающей терапии существует вероятность развития гипогликемий. И это требует от больных умения предотвращать и своевременно купировать подобные состояния. При этом субъективные ощущения, изменения настроения и поведения, возникающие на фоне гипогликемических эпизодов, большинством пациентов характеризуются как крайне неприятные и нежелательные. Все это в ряде случаев способствует формированию эмоционального напряжения, которое в свою очередь может приводить к мотивационным нарушениям и дезадаптивному поведению [38]. Если у больного встречались в анамнезе тяжелые гипогликемии, то у него могут возникнуть нарушения некоторых высших или элементарных психических функций, в зависимости от тяжести и локализации церебральных повреждений, возникших вследствие комы.

От многих других хронических заболеваний СД отличается тем, что о нем практически невозможно забыть даже на короткое время. Он все время напоминает о себе необходимостью измерять гликемию, болью, сопровождающей инъекции инсулина, ограничениями в питании. Сюда можно добавить симптомы гипер- и гипогликемии, которые нередко заявляют о себе разнообразными неприятными ощущениями. СД требует от пациента и многого другого: контроля состояния ног, регулирования физической нагрузки, планирования графика дня таким образом, чтобы была возможность своевременно перекусить и при необходимости ввести инсулин.

Психологические и психопатологические реакции на клинические особенности СД, в том числе гипогликемии, освещены в литературе пока недостаточно. Существование таких реакций не вызывает сомнений, однако они как правило описываются по отношению к дебюту заболевания (например, «проблемы с принятием диагноза», «эмоциональный ответ на диагноз», «выраженный шок») [39-42] и крайне редко – к более поздним его стадиям [43, 44].

Частые гипогликемии – кризис в течении заболевания, для которого характерно развитие тревожно-фобических нозогенных реакций. По данным исследования, проведенного в Эндокринологическом научном центре, такие реакции выявляются у 8,4% пациентов с СД1 и СД2 и ассоциируются с количеством гипогликемий в анамнезе. Так, средний показатель числа легких гипогликемических эпизодов за предшествующий обследованию месяц у пациентов с этим типом нозогенных состояний соответствовал $9,4 \pm 5,6$. Преобладающими психотравмирующими факторами в этот период были тяжесть симптомов и неконтролируемость состояния. Клиническая картина реакций проявляется в виде панических атак разной степени выраженности. В тяжелых случаях, наряду с соматовегетативными симптомами, больные испытывают страх смерти (витальная тревога), потери сознания, утраты контроля над своими действиями, неадекватного поведения [45].

Проблема психологического дистресса, связанного с развитием гипогликемических состояний и их последствий, актуальна для значительного числа пациентов с СД, получающих разные виды антигипергликемической терапии. Так, по данным Karterg и соавт., 35% пациентов с СД2, начавших получать препараты инсулина, выражают опасения в отношении возможного вреда для здоровья данного вида терапии. При этом одним из наиболее часто обсуждаемых пациентами вопросов в 43% случаев является страх развития гипогликемий [46].

Развитию страха гипогликемий способствуют такие факторы, как наличие гипогликемических эпизодов, особенно тяжелых в анамнезе [47], трудности в распознавании характерных для гипогликемии симптомов [48, 49] и когнитивные и поведенческие нарушения, возникающие во время гипогликемических эпизодов [50].

Опасения, связанные с гипогликемиями и их последствиями, в значительной степени ухудшают качество жизни пациентов [51]. Страх гипогликемий имеет различную степень выраженности и прямо пропорционален частоте развития тяжелых эпизодов в анамнезе. Страх гипогликемий характерен не только для людей с СД, но и для их родственников. Так, показано, что частота развития гипогликемических состояний у детей с СД1 коррелирует с выраженностью психоэмоционального дистресса у их родителей [52].

Опасения, ассоциирующиеся с гипогликемическими состояниями, могут сопровождаться дезадаптивным поведением. Пациенты с СД1 и нарушенным распознаванием симптомов гипогликемий отличаются менее адаптивным поведением в отношении профилактики их развития и купирования, что может выражаться в неоправданно частом самоконтроле гликемии, неадекватной коррекции терапии, дополнительных приемах пищи [35, 53, 54].

В качестве возможных путей преодоления необходимо использовать:

- активное выявление психологических проблем, возникающих у пациентов в связи с гипогликемиями;
- обучение правилам распознавания и профилактики гипогликемических состояний;
- оценку практических навыков по купированию гипогликемий (проверка наличия легкоусвояемых углеводов);
- психологическое консультирование пациентов и их родственников;
- когнитивно-поведенческая терапия [54, 55].

Литература

1. Fletcher A.A., Campbell W.R. The blood sugar following insulin administration and the symptom complex: hypoglycemia // J. Metab. Res. – 1922. – 2. – P. 637–649.
2. Whipple A.O. The surgical therapy of hyperinsulinism // J. Int. Chir. – 1938. – 3. – P. 237–276.
3. Cryer P.E., Davis S.N., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes // Diabetes Care. – 2003. – 26. – P. 1902–1912.
4. Cryer P.E. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes // N. Engl. J. Med. – 2004. – 350. – P. 2272–2279.

5. Dagogo-Jack S.E., Craft S., Cryer P.E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Invest.* – 1993. – 91. – P. 819–828.
6. Segel S.A., Paramore D.S., Cryer P.E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes // *Diabetes.* – 2002. – 51. – P. 724–733.
7. Davis S.N., Shavers C., Mosqueda-Garcia, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans // *Diabetes.* – 1997. – 46. – P. 1328–1335.
8. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. A report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia // *Diabetes Care.* – 2005. – 28. – P. 1245–1249.
9. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
10. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada // *Canadian Journal of Diabetes.* – 2008. – 32; Suppl 1. – S62–S64.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Изд-е 4-е, М., 2009. – 114 с.
12. Marks V., Rose F.C. Hypoglycemia 2nd. Blackwell Scientific, Oxford, 1981.
13. Service F.J. Hypoglycemic disorders // *Hall Medical, Boston, 1983.*
14. Starke A.A., Saddig C. Hypoglykaemien im Erwachsenenalter. // In: Berger M. Diabetes Mellitus. 2. Auflage. 2000. Urban & Fischer Verlag. Munchen, Jena. – S.775–782.
15. Muhlhauser I. Hypoglykaemia. // In: Berger M. Diabetes Mellitus. 2. Auflage. 2000. Urban & Fischer Verlag. Munchen, Jena. – S. 370–387.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – 329. – P. 977–986.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes.* – 1997. – 46. – P. 271–286.
18. Veneman T., Mitrakou A., Mookan M., Cryer P., Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia // *Diabetes.* – 1993. – 42. – P. 1233–1237.
19. Fanelli C.G., Paramore D.S., Hershey T., Terkamp C., Ovalle F., Craft S., Cryer P.E. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes // *Diabetes.* – 1998. – 47. – P. 1920–1927.
20. World Health Organization: Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications: Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
21. Swinnen S.G.H.A., Mullins P., Miller M., Hoekstra J.B.L., Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia // *Diabetologia.* – 2009. – 52. – P. 38–41.
22. Cryer P. The barrier of hypoglycemia in diabetes // *Diabetes.* – 57. – P. 3169–3176.
23. U.K. Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration // *Diabetologia.* – 2007. – 50. – P. 1140–1147.
24. Donnelly L.A., Morris A.D., Frier B.M., Ellis J.D., Donnan P.T., Durrant R., Band M.M., Reekie G., Leese G.P., the DARTS/MEMO Collaboration: Frequency and predictors of hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes: a population-based study // *Diabet. Med.* – 2005. – 22. – P. 749–755.
25. U.K. 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. – P. 837–853.
26. U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // *Lancet.* – 1998. – 352. – P. 854–865.
27. Старостина Е.Г. Гипогликемия и гипогликемическая кома. // В руководстве для врачей «Сахарный диабет» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М.: Универсум Паблицинг, 2003. – С. 203–208.
28. Towler D.A., Havlin C.E., Craft S., Cryer P.E. Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms // *Diabetes.* – 1993. – 42. – P. 1791–1798.
29. DeRosa M.A., Cryer P.E. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – 287. – P. E32–E41.
30. Hepburn D.A., Patrick A.W., Eadington D.J., Frier B.M. Unawareness of hypoglycemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy // *Diabet. Med.* – 7. – P. 711–717.
31. Cryer P.E. Hypoglycaemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes // *Diabetologia.* – 2002. – 45. – P. 937–948.
32. Grimaldi A., Bosquet F., Davidoff P., Digu J.P., Sachon C., Landault C., Theret F., Zoghbi F., Legrand J.C. Unawareness of hypoglycemia by insulin dependent diabetics // *Horm. Metab. Res.* – 1990. – 22. – P. 90–95.
33. Clarke W.L., Gonder-Frederick L.A., Richards F.E., Cryer P.E. Multifactorial origin of hypoglycemic symptom awareness in insulin dependent diabetes mellitus // *Diabetes.* – 1991. – 40. – P. 680–685.
34. Hepburn D.A., Patrick A.W., Brash H.M., Thomson L., Frier B.M. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes: a lower plasma glucose is required to stimulate sympathoadrenal activation // *Diabet. Med.* – 1991. – 8. – P. 934–945.
35. Gold A.E., MacLeod K.M., Frier B.M. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia // *Diabetes Care.* – 1994. – 17. – P. 697–703.
36. Geddes J., Schopman J.E., Zammitt N.N., Frier B.M. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes // *Diabet. Med.* – 2008. – 25. – P. 501–504.
37. Clarke W.L., Cox D.J., Gonder-Frederick L.A., Julian D., Schlundt D., Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms // *Diabetes Care.* – 1995. – 18. – P. 517–522.
38. Мотовилин О.Г., Суркова Е.В., Дивисенко С.И., Мельникова О.Г., Дробинцев М.Ю. Вопросы психологии и психиатрии в практике лечения сахарного диабета. – М.: ОАО «Медицина для Вас», 2008.
39. Galatzer A., Amir S., Gil R., Karp M. et al. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children // *Diabetes Care.* – 1982. – № 5. – P. 414–419.
40. Psychology in diabetes care / Ed. Snoek F.J., Skinner T.Ch. – John Wiley & sons, LTD, 2000. – 279 p.
41. Rottler J.B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement // *Psychol. Monogr.* – 1966. – Vol. 80. – P. 1–28.
42. Spiess K., Sachs G., Pietschman P., Prager R. A program to reduce onset distress in unselected type 1 diabetic patients: effect on psychological variables and metabolic control // *Eur. J. Endocrinol.* – 1995. – Vol. 132. – P. 580–586.
43. Haire-Joshu D., Heady S., Thomas L., Schechtman K. et al. Depressive symptomatology and smoking among persons with diabetes // *Res. Nurs. Health.* – 1994. – Vol. 17, № 4. – P. 273–282.
44. Jacobson A.M. The psychological care of patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 1249–1253.
45. Суркова Е.В. Клинические, психологические и психопатологические аспекты сахарного диабета // Автореферат дис. ... докт. мед. наук. – М., 2006.
46. Karter A.J., Subramanian U., Saha C., Crosson J.C., Parker M.M., Swain B.E., Moffet H.H., Marrero D.G. Barriers to insulin initiation. The translating research into action for diabetes insulin starts project // *Diabetes Care.* – 2010. – V. 33, № 4. – P. 733–735.
47. Stargardt T., Gonder-Frederick L., Krobot K.J., Alexander C.M. Fear of hypoglycaemia: defining minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2009. – 7. – P. 91.
48. Cox D.J., Irvine A., Gonder-Frederick L., Nowasec G., Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation and utilization // *Diabetes Care.* – 1987. – 10. – P. 617–621.
49. Hepburn D.A., Deary I.J., MacLeod K.M., Frier B.M. Structural equation modeling of symptoms, awareness and fear of hypoglycemia, and personality in patients with insulin-treated diabetes // *Diabetes Care.* – 1994. – 17. – P. 1273–1280.
50. Chellian A., Burke M.R. Hypoglycemia in elderly patients with diabetes mellitus // *Drugs & Aging.* – 2004. – 21. – P. 511–530.
51. Nattrass M., Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycemia in the treatment of type 2 diabetes // *Int. J. Obesity.* – 2000. – 24. – P. 21–31.
52. Haugstvedt A., Wentzel-Larsen T., Graue M., Sovik O., Rokne B. Fear of hypoglycaemia in mothers and fathers of children with Type 1 diabetes is associated with poor glycaemic control and parental emotional distress: a population-based study // *Diabet. Med.* – 2010. – Jan; 27(1). – P. 72–78.
53. Cox D.J., Irvine A., Gonder-Frederick L., Nowasec G., Butterfield J. / Fear of hypoglycemia: quantification, validation and utilization // *Diabetes Care.* – 1987. – 10. – P. 617–621.
54. Smith C.B., Choudhary P., Pernet A., Hopkins D., Amiel S.A. Hypoglycemia unawareness is associated with reduced adherence to therapeutic decisions in patients with type 1 diabetes: evidence from a clinical audit // *Diabetes Care.* – 2009. – 32. – P. 1196–1198.
55. Gonder-Frederick L., Cox D.J., Clarke W., Julian D. Blood glucose awareness training // In: Snoek F.J., Skinner T.C. Psychology in diabetes Care. New York. – Wiley, 2000. – P. 169–206.

Мельникова Ольга Георгиевна
Майоров Александр Юрьевич

к.м.н., ведущий научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
д.м.н., зав. отделением программного обучения и лечения, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: foot@endocrincentr.ru