© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-085

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15144>

ISSN – 2073-8137

ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

О. Д. Остроумова^{1, 2}, А. В. Стародубова^{3, 4}, А. И. Кочетков¹,
В. А. Дё⁵, Т. М. Остроумова², Т. Д. Кикнадзе³

¹ Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

³ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Российская Федерация

HYPOGLYCEMIA AND THE RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN OLDER AGE GROUPS

Ostroumova O. D.^{1, 2}, Starodubova A. V.^{3, 4}, Kochetkov A. I.¹,
Deyo V. A.⁵, Ostroumova T. M.², Kiknadze T. D.³

¹ Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

³ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Russian Federation

Рассматривается проблема гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом 2-го типа и взаимосвязь гипогликемии с риском развития инсульта. Представлены данные о влиянии различных сахароснижающих лекарственных средств на шансы формирования острого нарушения мозгового кровообращения. Описаны механизмы, опосредующие взаимосвязь гипогликемии и инсульта с позиций активации симпатoadренальной нервной системы, индукции коагуляционного гемостаза, агрегации тромбоцитов, стимуляции свободнорадикального окисления, возникновения эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипогликемия, инсульт, пожилой и старческий возраст

The review considers the problem of hypoglycemic conditions in patients with type 2 diabetes mellitus and the relationship of hypoglycemia with the risk of stroke. The data on the effect of various antihyperglycemic drugs on the risk of acute cerebrovascular accident formation are presented. The mechanisms that mediate the relationship between hypoglycemia and stroke from the standpoint of activation of the sympathoadrenal nervous system, induction of coagulation hemostasis, platelet aggregation, stimulation of free radical oxidation, and the onset of endothelial dysfunction are described.

Keywords: type 2 diabetes, hypoglycemia, stroke, older age

Для цитирования: Остроумова О. Д., Стародубова А. В., Кочетков А. И., Дё В. А., Остроумова Т. М., Кикнадзе Т. Д. ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПОГЛИКЕМИИ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):605-610. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15144>

For citation: Ostroumova O. D., Starodubova A. V., Kochetkov A. I., Deyo V. A., Ostroumova T. M., Kiknadze T. D. HYPOGLYCEMIA AND THE RISK OF STROKE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN OLDER AGE GROUPS. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):605-610. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15144> (In Russ.)

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4
ЛС – лекарственные средства

ОР – отношение рисков
ОШ – отношение шансов
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
ТИА – транзиторная ишемическая атака

На сегодняшний день в центре внимания ведущих международных [1] и отечественных [2] согласительных документов находится проблема увеличивающейся распространённости сахарного диабета (СД) и его высокая прогностическая значимость в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе инсульта. Это нашло отражение как в обновлённых рекомендациях 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, разработанных Европейским кардиологическим обществом совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета, так и в новейшей редакции Российских алгоритмов специализированной помощи больным СД, вышедшей в 2019 г. [1, 2]. Современные принципы лечения СД и подбора оптимальных схем сахароснижающей терапии базируются, прежде всего, на тактике уменьшения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений, поскольку они играют ведущую роль в формировании смертности пациентов. Еще одним важным фактором, вносящим вклад в ухудшение прогноза и повышающим частоту неблагоприятных исходов, служат эпизоды гипогликемии у больных СД. Согласно Российским алгоритмам [2] клинически значимой гипогликемией является состояние, характеризующееся уровнем глюкозы плазмы крови ниже 3,0 ммоль/л (с симптомами или без). Существует понятие тяжёлой гипогликемии, которое, помимо уровня глюкозы крови $<3,0$ ммоль/л, подразумевает наличие нарушений когнитивных функций (в том числе потери сознания, то есть гипогликемической комы), требующих помощи окружающих для выведения больного из этого состояния. Российские эксперты указывают, что при концентрации глюкозы плазмы крови от 3,0 до $<3,9$ ммоль/л (с симптомами или без) у пациентов с СД, получающих сахароснижающие препараты, повышается риск формирования гипогликемии, и уже в такой ситуации требуется инициирование мероприятий по предотвращению дальнейшего падения содержания глюкозы в крови [2].

СД является общепризнанным фактором риска развития ишемического и геморрагического инсультов [3, 4]. Так, по данным метаанализа Emerging Risk Factors Collaboration [4] (698 782 больных, 102 проспективных исследования), СД был ассоциирован с повышением риска развития ишемического (отношение шансов (ОШ) 2,27 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,95–2,65), геморрагического (ОШ 1,56 (95 % ДИ 1,19–2,05) и криптогенного (ОШ 1,84 (95 % ДИ 1,59–2,13) инсульта. Особенно значительно при наличии СД риск инсульта увеличивается у больных пожилого и старческого возраста [5, 6]. J. Kuusisto с соавт. [5] обнаружили увеличение риска инсульта у женщин в возрастной группе от 65 до 74 лет (относительный риск (ОР) 2,2 (95 % ДИ 1,65–3,06), а W. S. Aronow с соавт. [6] – у больных обоих полов в возрасте 70–90 лет (мужчины – ОР 3,5, женщины – ОР 5,0).

В ряде исследований была доказана польза достижения целевых уровней показателей гликемического контроля на фоне сахароснижающих лекарственных средств (ЛС) в плане снижения риска

развития микрососудистых и некоторых макрососудистых событий, однако интенсивный режим терапии обуславливает повышение вероятности развития эпизодов гипогликемии, в том числе тяжелой [7, 8]. Резкое падение уровня глюкозы в крови может являться индуктором каскада патофизиологических реакций, оказывающих неблагоприятные системные эффекты на уровне организма. При развитии гипогликемии активируется вегетативная нервная система (преимущественно симпатический отдел) и происходит выброс катехоламинов с целью повышения содержания глюкозы в крови, в первую очередь, посредством интенсификации её высвобождения из печени [9]. Однако увеличение концентрации адренергических медиаторов ведет к развитию ряда негативных последствий: стимулируется агрегация тромбоцитов, потенцируются жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, провоспалительные изменения [10]. Продемонстрирована способность гипогликемии усиливать процессы коагуляции [8, 12, 13]. Следует отметить, что неоднократно повторяющиеся эпизоды гипогликемии на фоне нейрогликопении способны истощать ответ центральной нервной системы [11].

В статье приводится обзор клинических исследований, посвященных анализу взаимосвязи гипогликемии с риском развития инсульта у пациентов с СД 2-го типа (СД2), а также ее возможные патофизиологические механизмы.

В исследование W. Rathmann с соавт. [14] были включены 19 184 пациента с СД2 (средний возраст $64,3 \pm 10,9$ года, 56 % мужчин, средняя длительность СД2 $4,1 \pm 3,1$ года), которым впервые были назначены ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), и 31 110 больных СД2 (средний возраст $69,2 \pm 11,7$ лет, 51 % мужчин, средняя длительность СД2 $2,6 \pm 2,6$ года), у которых впервые использовались производные сульфонилмочевины. Пациенты не получали других сахароснижающих препаратов, кроме метформина. Период наблюдения составил 5 лет. У больных, лечившихся иДПП-4, частота гипогликемии (≥ 1 эпизода гипогликемии через 170 дней терапии) была в 5 раз ниже, чем в случаях применения производных сульфонилмочевины: 0,18 % и 1,00 % соответственно (ОШ 0,21; 95 % ДИ 0,08–0,57). Отношение рисков (ОР) инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в группе принимавших иДПП-4 составило 0,57 ($p < 0,001$) (с поправкой на возраст, пол, длительность диабета, прием метформина, эпизоды гипогликемии в анамнезе, наличие артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, микрососудистых осложнений, антигипертензивных, липидснижающих, антитромботических препаратов. ОР макрососудистых осложнений – ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, заболеваний периферических артерий в этой группе больных было равно 0,74 ($p < 0,001$), 0,74 ($p < 0,001$) и 0,81 ($p < 0,001$) соответственно [14].

A. K. Gitt с соавт. [15] провели проспективное исследование, целью которого явилось подтверждение данных о снижении частоты эпизодов гипогликемии на фоне приема иДПП-4. В течение года авторы наблюдали две группы больных СД2, принимавших метформин с производными сульфонилмочевины

($n=153$, 54,9 % женщин, средний возраст 67,7 (58,2–73,5) лет, средняя длительность СД2 5,4 (3,0–8,4) лет) или метформин с иДПП-4 ($n=463$, 48,6 % женщин, средний возраст 65,2 (57,7–73,0) лет, средняя длительность СД2 4,7 (2,5–7,7) года). В первой группе эпизоды гипогликемии зафиксированы у 16,3 % больных, во второй группе лишь в 4,1 % случаев (ОШ 0,22; 95 % ДИ 0,12–0,41). У пациентов, принимавших иДПП4, реже встречались эпизоды атипичной, легкой или тяжелой гипогликемии: ОШ 0,13 (95 % ДИ 0,05–0,35), ОШ 0,25 (95 % ДИ 0,12–0,53), ОШ 0,33 (95 % ДИ 0,02–0,59) соответственно. Частота инсультов/ТИА в этой группе больных была ниже, чем у лиц, получавших комбинацию метформина и производных сульфонилмочевины (0,2 % против 2 %; $p<0,05$) [15].

На основании результатов этих работ можно предположить, что более высокая частота инсультов/ТИА у пациентов, принимавших производные сульфонилмочевины, обусловлена более частыми эпизодами гипогликемии. Следует отметить, что исследования являлись наблюдательными, и полученные данные не позволяют ответить на вопрос: является ли гипогликемия независимым прогностическим фактором риска инсульта/ТИА.

В этой связи особый интерес представляют результаты когортного исследования [16], в котором авторы изучили взаимосвязь эпизодов гипогликемии с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с инсультами, у больных СД2, впервые леченных производными сульфонилмочевины. В исследование было включено 143 635 пациентов в возрасте ≥ 21 года, 27,7 % больных были в возрасте 60–69 лет, 33,8 % – старше 70 лет. В 8,5 % случаев (12 186 обследованных) анамнестически был зарегистрирован хотя бы 1 эпизод гипогликемии.

В процессе исследования отмечено 7123 эпизода гипогликемии (частота – 11,76 (11,49–12,04) на 100 человеко-лет), в том числе 3063 эпизода тяжелой гипогликемии (частота – 5,06 (4,88–5,24) на 100 человеко-лет). За период наблюдения в изучаемой когорте больных развилось 7017 инсультов (1,92 на 100 пациенто-лет). Отмечена ассоциация частоты эпизодов гипогликемий с риском инсульта, особенно у пациентов с 3 и более эпизодами гипогликемии (ОР 1,57, 95 % ДИ 1,44–1,72) [16]. Выявлена взаимосвязь между тяжелой гипогликемией и риском инсульта: наличие как минимум одного эпизода тяжелой гипогликемии увеличивало риск инсульта в 1,43 раза (ОР 1,43, 95 % ДИ 1,30–1,57).

В недавно опубликованном анализе результатов двойного слепого сравнительного исследования сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудека и инсулина гларгина у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий [17] оценивалась возможная связь эпизодов тяжелой гипогликемии с частотой серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включающих сердечно-сосудистую смерть/нефатальный инфаркт миокарда/нефатальный инсульт. Выявлена статистически значимая ассоциация между тяжелой гипогликемией и смертностью от всех причин. У пациентов с тяжелой гипогликемией риск инсульта (ОШ 1,81, $p=0,085$) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,38, $p=0,080$) были несколько выше, чем у лиц без эпизодов тяжелой гипогликемии [17].

В исследовании EXAMINE [18] изучались сердечно-сосудистые исходы на фоне приема алоглиптина. Отмечено, что относительный риск серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у паци-

ентов с наличием в анамнезе тяжелой гипогликемии был выше, чем у больных без ее эпизодов (ОШ 2,42, $p=0,007$) [18]. К сожалению, в этом исследовании прицельно не оценивали ассоциацию тяжелой гипогликемии с риском инсульта.

В работе VADT [19] частота эпизодов гипогликемии в группе интенсивной сахароснижающей терапии была выше, а встречаемость серьезных сердечно-сосудистых событий не различалась по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию. Частота инсульта отдельно не анализировалась.

В проспективном наблюдении больных СД выявлено увеличение риска ИБС, общей и сердечно-сосудистой смертности с наличием в анамнезе эпизодов тяжелой гипогликемии. Однако отсутствовала взаимосвязь предшествующей тяжелой гипогликемии с повышением частоты инсультов [20].

Необходимо отметить, что влияние эпизодов легкой или умеренной гипогликемии на частоту инсульта в популяциях EXAMINE [18], DEVOTE [17], ARIC [20] не оценивалось. Вероятно, в связи с их наличием риск цереброваскулярных событий у пациентов мог быть выше. Если это действительно так, наличие легкой или умеренной гипогликемии может маскировать (т.е. снижать коэффициент относительного риска) сопряженность тяжелой гипогликемии с частотой инсульта/ТИА.

Влияние при СД2 интенсивного контроля глюкозы, включающего назначение гликлазида (с модифицированным высвобождением), по сравнению со стандартным контролем изучено у 11 140 пациентов в рамках исследования ADVANCE [21]. Период наблюдения составил 5 лет. Гипогликемия чаще встречалась в группе интенсивной терапии (2,7 % и 1,5 % соответственно, ОР 1,86; 95 % ДИ 1,4–2,4, $p<0,001$). Однако различий по частоте нефатального инсульта между группами больных обнаружено не было [21].

В исследовании ACCORD [22, 23] у пациентов из группы интенсивной сахароснижающей терапии эпизоды гипогликемии регистрировались чаще, чем в группе стандартной терапии (1,06 и 0,29 эпизодов в неделю соответственно), а вероятность риска нефатального инсульта была даже несколько ниже в случаях интенсивного контроля глюкозы (различия не были статистически значимыми) [22–24]. Предполагается, что это связано с антиоксидантными свойствами гликлазида и снижением прокоагулянтной активности в условиях гипогликемии [25]. Ранее отмечена способность глибенкламида и глимепирида подавлять стимулированное тромбоином повышение внутриклеточного кальция и обмен арахидоновой кислоты в тромбоцитах [26]. АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов у больных СД2 становилась нормальной на фоне лечения гликлазидом и глибуридом [27]. Обнаруженные антитромботические эффекты лекарственных средств не связаны с прямым сахароснижающим действием, о чем свидетельствует отсутствие корреляции степени гликемии и функции тромбоцитов [27]. Вероятно, дополнительные положительные эффекты ряда сахароснижающих препаратов могут нивелировать негативное влияние гипогликемии на риск развития инсульта.

Несмотря на противоречивость клинических данных о взаимосвязи гипогликемии с риском развития инсульта, в литературе широко обсуждаются механизмы, посредством которых гипогликемия может повышать риск развития цереброваскулярных событий: оксидативный стресс, гиперсимпатикотония, гиперкоагуляция и воспаление.

Гипогликемия играет определяющую роль в генезе сосудистых осложнений у больных СД. Влияя на активные формы кислорода, она ингибирует вазопротективные физиологические эффекты напряжения сдвига, которое формируется непосредственным гидродинамическим действием крови на эндотелий [28]. Главным антиоксидантом в головном мозге является глутатион. При гипогликемии наблюдается снижение его синтеза, в результате ткань мозга становится чувствительной к нарастающему оксидативному стрессу [29]. Введение после гипогликемической комы глюкозы стимулирует образование супероксид-анионов, вызывает иммунореактивность к нитротирозину и через активацию НАДФ-Н оксидазы служит причиной возникновения оксидативного стресса [30, 31]. В возникновении пула свободных радикалов на фоне гипогликемии показана роль перекисного окисления липидов [32, 33] и продукции активных форм кислорода в митохондриях [34]. Кроме того, активные формы кислорода могут выступать как активаторы факторов, участвующих в тромбообразовании [35].

Падение уровня глюкозы крови негативно влияет на структурно-функциональное состояние гемато-энцефалического барьера [36–38], в результате чего дестабилизированный во время эпизодов гипогликемии гемато-энцефалический барьер становится триггером вторичного повреждения вещества головного мозга.

Гипогликемия стимулирует симпатический отдел нервной системы и вызывает выброс катехоламинов [39], что оказывает влияние на системное сосудистое русло в виде снижения объема циркулирующей плазмы [40], увеличения количества форменных элементов крови [41]. Дополнительно наблюдаются β_2 -адренорецептор-опосредованное увеличение концентрации фактора VII [42], фактора Виллебранда, ускорение образования тромбина [43].

Предполагается, что гипогликемия ассоциирована с активацией тромбоцитов и ускорением образования фибриногена [13], что может оказывать влияние на развитие сосудистых осложнений при СД. Острая гипогликемия нарушает баланс фибринолиза, ведёт к провоспалительному и прокоагуляционному состоянию, активирует тромбоциты, способствует эндотелиальной дисфункции и изменению NO-зависимых процессов в эндотелии [12]. Кроме того, во время гипогликемии повышается уровень циркулирующих молекул сосудистой адгезии (маркеров повреждения эндотелиоцитов), интерлейкина-6 и Р-селектина (показателя активации тромбоцитов) [44, 45]. Нарушение целостности эндотелия и стимуляция тромбоцитов ответственны за прокоагуляционное состояние. Кроме того, гипогликемия способна угнетать фибринолитические реакции, вызывать дисбаланс кальциевого гомеостаза, нарушать функционирование митохондрий [44, 45], результатом чего является активация тромбоцитов [46]. Острая гипогликемия потенцирует экспрессию CD40, агрегацию тромбоцитов и моноцитов у здоровых и у больных СД [47].

В результате снижения концентрации глюкозы в крови наблюдалось повышение уровня фибриногена, фактора VII, изменение активированного частичного тромбопластинового времени [13], увеличение в крови содержания интерлейкинов 1β , 6, 9, фактора некроза опухоли- α , активных форм кислорода, стимуляция перекисного окисления липидов [48]. При рецидивирующих транзиторных эпизодах гипогликемии в организме могут складываться условия для прогрессирования патологических состояний, имеющих в основе воспалительные реакции, – атерогенеза и тромботических осложнений, так как известно, что медиаторы воспаления повышают системный потенциал тромбообразования [49, 50].

Атеросклероз является важным фактором риска ишемического инсульта. Отмечено ключевое значение тромбоцитов в патогенезе атеротромбозов [51, 52]. Тромбоциты занимают одну из ведущих позиций в возникновении церебральной ишемии благодаря их участию в процессах формирования тромбоэмболов [53]. Вызванная инсулином гипогликемия повышает *in vitro* чувствительность тромбоцитов к стимуляторам агрегации (аденозиндифосфат и тромбин), потенциально через α -адренорецепторные механизмы [54]. Кроме того, на фоне гипогликемии отмечено увеличение активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа, подавляющего фибринолиз, и фактора некроза опухоли- α , активирующего коагуляционный гемостаз [55]. При развитии острой гипогликемии повышается содержание в крови молекул адгезии сосудистого эндотелия, межклеточной адгезии, Е-селектина, фактора роста эндотелия, способствующих адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке и образованию атеромы [45].

Важную роль в генезе сосудистых осложнений, развивающихся на фоне гипогликемии, играет эндотелин-1, обладающий мощным вазоконстрикторным эффектом. Формирование у пациентов с СД острой гипогликемии, индуцированной введением инсулина, было ассоциировано с вазоконстрикцией и связанными с ней микро- и макрососудистыми осложнениями [29]. Однако не уточнены механизмы активации синтеза эндотелина-1: связаны ли они непосредственно с гипогликемией или обусловлены влиянием вторичных, гормональных патогенетических путей.

Закключение. У больных СД увеличен риск развития инсульта и его неблагоприятных исходов. Высказывается точка зрения, что эпизоды гипогликемии при СД2 могут являться триггером возникновения инсульта путем активации оксидативного стресса, гиперсимпатикотонии, прокоагулянтного состояния и воспаления. Учитывая большую актуальность проблемы, необходимо проведение клинических исследований для дальнейшего изучения роли гипогликемии в формировании инсульта у больных СД2.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A. [et al.]. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2019;00:1-69, pii: ehz486. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ, 2019. [Standards of specialized diabetes

care. Edited by Dedov I. I., Shestakova M. V., Mayорова A. Yu. 9th Edition. M.: UP PRINT, 2019 (in Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM221S1>

3. O'Donnell M. J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S. L. [et al.]. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-123. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3)
4. Sarwar N., Gao P., Seshasai S. R., Gobin R., Kaptoge S. [et al.]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration,

- and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
5. Kuusisto J., Mykkanen L., Pyörälä K., Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke*. 1994;25(6):1157-1164. <https://doi.org/10.1161/01.STR.25.6.1157>
6. Aronow W. S., Ahn C. Risk factors for new atherothrombotic brain infarction in older Hispanic men and women. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2002;57(1):M61-M63. <https://doi.org/10.1093/gerona/57.1.m61>
7. Buehler A. M., Cavalcanti A. B., Berwanger O., Figueiro M., Laranjeira L. N. [et al.]. Effect of tight blood glucose control versus conventional control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc. Ther.* 2013;31(3):147-160. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00308.x>
8. Smith L., Chakraborty D., Bhattacharya P., Sarmah D., Koch S., Dave K. R. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018;1431(1):25-34. <https://doi.org/10.1111/nyas.13872>
9. Exton J. H. Mechanisms of hormonal regulation of hepatic glucose metabolism. *Diabetes Metab. Rev.* 1987;3(1):163-183. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610030108>
10. Hanefeld M., Duetting E., Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes – a systematic review. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013;12:135. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-135>
11. Segel S. A., Paramore D. S., Cryer P. E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(3):724-733. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.3.724>
12. Joy N. G., Tate D. B., Younk L. M., Davis S. N. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2571-2580. <https://doi.org/10.2337/db14-1729>
13. Dalsgaard-Nielsen J., Madsbad S., Hilsted J. Changes in platelet function, blood coagulation and fibrinolysis during insulin-induced hypoglycaemia in juvenile diabetics and normal subjects. *Thromb. Haemost.* 1982;47(3):254-258. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657180>
14. Rathmann W., Kostev K., Gruenberger J. B., Dworak M., Bader G., Giani G. Treatment persistence, hypoglycaemia and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas: a primary care database analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2013;15(1):55-61. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x>
15. Gitt A. K., Bramlage P., Binz C., Krekler M., Deeg E., Tschöpe D. Prognostic implications of DPP-4 inhibitor vs. sulphonylurea use on top of metformin in a real world setting – results of the 1 year follow-up of the prospective DiaRegis registry. *Int. J. Clin. Pract.* 2013;67(10):1005-1014. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12179>
16. Nunes A. P., Iglay K., Radican L., Engel S. S., Yang J. [et al.]. Hypoglycemia seriousness and weight gain as determinants of cardiovascular disease outcomes among sulphonylurea users. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(10):1425-1435. <https://doi.org/10.1111/dom.13000>
17. Pieber T. R., Marso S. P., McGuire D. K., Pieber T. R., Marso S. P. [et al.]. DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58-65. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4422-0>
18. Heller S. R., Bergenstal R. M., White W. B., Kupfer S., Bakris G. L. [et al.]. EXAMINE Investigators. Relationship of glycated haemoglobin and reported hypoglycaemia to cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and recent acute coronary syndrome events: the EXAMINE trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2017;19(5):664-671. <https://doi.org/10.1111/dom.12871>
19. Duckworth W., Abirala C., Moritz T., Reda D., Emanuele N. [et al.]. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(2):129-139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
20. Lee A. K., Warren B., Lee C. J., McEvoy J. W., Matsushita K. [et al.]. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):104-111. <https://doi.org/10.2337/dc17-1669>
21. Advance Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., Chalmers J., Neal B., Billot L. [et al.]. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(24):2560-2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
22. Gerstein H. C., Miller M. E., Byington R. P., Goff D. C. Jr., Bigger J. T. [et al.]. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(24):2545-2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
23. Riddle M. C. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122(8):844-846. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138>
24. Accord Study Group. Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2016;39(5):701-708. <https://doi.org/10.2337/dc15-2283>
25. Papanas N., Maltezos E. Oral antidiabetic agents: anti-atherosclerotic properties beyond glucose lowering? *Curr. Pharm. Des.* 2009;15(27):3179-3192. <https://doi.org/10.2174/138161209789057995>
26. Ozaki Y., Yatomi Y., Kume S. Effects of oral hypoglycaemic agents on platelet functions. *Biochem. Pharmacol.* 1992;44(4):687-691. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(92\)90404-7](https://doi.org/10.1016/0006-2952(92)90404-7)
27. Klaff L. J., Kernoff L., Vinik A. I., Jackson W. P. U., Jacobs P. Sulphonylureas and platelet function. *Am. J. Med.* 1981;70(3):627-630. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90585-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90585-4)
28. Kemeny S. F., Figueroa D. S., Clyne A. M. Hypo and hyperglycemia impair endothelial cell actin alignment and nitric oxide synthase activation in response to shear stress. *PLoS One*. 2013;8(6):e66176. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066176>
29. Wright R. J., Macleod K. M., Perros P., Johnston N., Webb D. J., Frier B. M. Plasma endothelin response to acute hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2007;24(9):1039-1042. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02199.x>
30. Suh S. W., Gum E. T., Hamby A. M., Chan P. H., Swanson R. A. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J. Clin. Invest.* 2007;117(4):910-918. <https://doi.org/10.1172/JCI30077>
31. Suh S. W., Hamby A. M., Gum E. T., Shin B. S., Won S. J. [et al.]. Sequential release of nitric oxide, zinc, and superoxide in hypoglycemic neuronal death. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008;28(10):1697-1706. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.61>
32. Haces M. L., Montiel T., Massieu L. Selective vulnerability of brain regions to oxidative stress in a non-coma model of insulin-induced hypoglycemia. *Neuroscience*. 2010;165(1):28-38. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.10.003>
33. Patockova J., Marhol P., Tumova E., Krsiak M., Rokyta R. [et al.]. Oxidative stress in the brain tissue of laboratory mice with acute post insulin hypoglycemia. *Physiol. Res.* 2003;52(1):131-135.
34. McGowan J. E., Chen L., Gao D., Trush M., Wei C. Increased mitochondrial reactive oxygen species production in newborn brain during hypoglycemia. *Neurosci. Lett.* 2006;399(1-2):111-114. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.01.034>
35. Fuentes E., Palomo I. Role of oxidative stress on platelet hyperreactivity during aging. *Life Sci.* 2016;148:17-23. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.026>
36. Abbott N. J., Patabendige A. A., Dolman D. E., Yusof S. R., Begley D. J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010;37(1):13-25. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.030>
37. Hawkins B. T., Davis T. P. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev.* 2005;57(2):173-185. <https://doi.org/10.1124/pr.57.2.4>
38. Palmiotti C. A., Prasad S., Naik P., Abul K. M. D., Sajja R. K. [et al.]. In vitro cerebrovascular modeling in the 21st century: current and prospective technologies. *Pharm. Res.* 2014;31(12):3229-3250. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1464-6>
39. Garber A. J., Cryer P. E., Santiago J. V., Haymond M. W., Pagliara A. S., Kipnis D. M. The role of adrenergic mecha-

- nisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J. Clin. Invest.* 1976;58(1):7-15. <https://doi.org/10.1172/JCI108460>
40. Hilsted J., Bonde-Petersen F., Madsbad S., Parving H. H., Christensen N. J. [et al.]. Changes in plasma volume, in transcapillary escape rate of albumin and in subcutaneous blood flow during hypoglycaemia in man. *Clin. Sci.* 1985;69(3):273-277. <https://doi.org/10.1042/cs0690273>
 41. Fisher B. M., Hepburn D. A., Smith J. G., Frier B. M. The effect of alpha-adrenergic blockade on responses of peripheral blood cells to acute insulin-induced hypoglycaemia in humans. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990;20(1):51-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1990.tb01790.x>
 42. Corral R. J., Webber R. J., Frier B. M. Increase in coagulation factor VIII activity in man following acute hypoglycaemia: mediation via an adrenergic mechanism. *Br. J. Haematol.* 1980;44:301-305. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1980.tb01212.x>
 43. Ibbotson S. H., Catto A., Davies J. A., Grant P. J. The effect of insulin-induced hypoglycaemia on factor VIII:C concentrations and thrombin activity in subjects with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Thromb. Haemost.* 1995;73(2):243-246. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653758>
 44. Hartley P. S., Savill J. S., Brown S. B. Hypoglycaemia predisposes platelets to death by affecting calcium homeostasis and mitochondrial integrity. *Platelets.* 2007;18(2):103-112. <https://doi.org/10.1080/09537100600760822>
 45. Gogitidze Joy N., Hedrington M. S., Briscoe V. J., Tate D. B., Ertl A. C., Davis S. N. Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and proatherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1529-1535. <https://doi.org/10.2337/dc09-0354>
 46. Zharikov S., Shiva S. Platelet mitochondrial function: from regulation of thrombosis to biomarker of disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2013;41(1):118-123. <https://doi.org/10.1042/BST20120327>
 47. Wright R. J., Newby D. E., Stirling D., Ludlam C. A., Macdonald I. A., Frier B. M. Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation: putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1591-1597. <https://doi.org/10.2337/dc10-0013>
 48. Nematollahi R. L., Kitabchi A. E., Stentz F. B., Wan J. Y., Larijani B. A. [et al.]. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism.* 2009;58(4):443-448. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.10.018>
 49. Swystun L. L., Liaw P. C. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood.* 2016;128(6):753-762. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-05-718114>
 50. Ghasemzadeh M., Hosseini E. Platelet-leukocyte cross-talk: linking proinflammatory responses to procoagulant state. *Thromb. Res.* 2013;131(3):191-197. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.11.028>
 51. Freynhofer M. K., Bruno V., Wojta J., Huber K. The role of platelets in athero-thrombotic events. *Curr. Pharm. Des.* 2012;18(33):5197-5214. <https://doi.org/10.2174/138161212803251899>
 52. Roquer J., Segura T., Serena J., Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27(Suppl.1):25-37. <https://doi.org/10.1159/000200439>
 53. Cherian P., Hankey G. J., Eikelboom J. W., Thom J., Baker R. I. [et al.]. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke.* 2003;34(9):2132-2137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4>
 54. Trovati M., Anfossi G., Cavalot F., Vitali S., Massucco P. [et al.]. Studies on mechanisms involved in hypoglycemia-induced platelet activation. *Diabetes.* 1986;35(7):818-825. <https://doi.org/10.2337/diab.35.7.818>
 55. Joy N. G., Perkins J. M., Mikeladze M., Younk L., Tate D. B., Davis S. N. Comparative effects of acute hypoglycemia and hyperglycemia on pro-atherothrombotic biomarkers and endothelial function in non-diabetic humans. *J. Diabetes Complications.* 2016;30(7):1275-1281. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.06.030>

Сведения об авторах:

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической фармакологии и фармакотерапии; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 89031696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Стародубова Антонина Владимировна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе; профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета; тел.: 89262068621, 89167470606; e-mail: mailbox@ion.ru

Кочетков Алексей Иванович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии; тел.: 89060895581; e-mail: ak_info@list.ru

Дё Валерия Анатольевна, студентка; тел.: 89055089747; e-mail: devaleria97@mail.ru

Остроумова Татьяна Максимовна, ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии; тел.: 89661210566; e-mail: T.ostroumova3@gmail.com

Кикнадзе Тамара Давидовна, аспирант; тел.: 89854239832; e-mail: kostawa.toma@yandex.ru