

Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете

М.А.Гарбузова

Кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Сахарный диабет (СД) является неуклонно прогрессирующим заболеванием, влекущим за собой риск развития у пациентов микро- и макрососудистых осложнений, патогенез развития которых окончательно не изучен. Несмотря на многочисленные возможности медикаментозной терапии СД и доступность средств самоконтроля, в настоящее время прогрессирование осложнений, ухудшение качества жизни (КЖ), быстрая инвалидизация, сокращение продолжительности жизни пациентов с СД остаются высокими. В связи с чем эффективность сахароснижающей терапии и снижение рисков развития осложнений при СД остаются важными задачами современной эндокринологии.

В настоящее время доказано, что в развитии осложнений СД ведущая роль принадлежит неудовлетворительной компенсации гликемии. Кроме того, за счет феномена глюкозотоксичности постпрандиальная гипергликемия (ППГ) самостоятельно усугубляет нарушения секреции инсулина. К моменту установления диагноза СД типа 2 у большинства больных уже имеются те или иные осложнения в виде микроангиопатий, однако при длительном течении заболевания имеющиеся осложнения неминуемо прогрессируют. По данным исследования CODE-2 (Cost of Diabetes in Europe – Type 2), разные осложнения имели 59% пациентов, причем у 23% было 2 и у 3% – 3 осложнения на момент установления диагноза СД [2]. Сердечно-сосудистая и цереброваскулярная патология были обнаружены у 43 и 12% пациентов соответственно. Длительное течение СД обуславливает прогрессирование имеющихся нарушений, и через 10–20 лет частота встречаемости полинейропатии достигает при применении углубленных электрофизиологических методов 90%, ретинопатии – 60–80%. Больные СД чаще, чем другие, страдают от преждевременного поражения кровеносных сосудов атеросклерозом, начальные атеросклеротические изменения сосудов присутствуют у детей и подростков с СД типа 1 [3, 4]. Тем не менее правильное и эффективное использование современных достижений диабетологии позволяет снизить распространенность и тяжесть осложнений, а также улучшить прогноз заболевания.

Важность контроля гликемии

Ведущими факторами в возникновении и прогрессировании поздних осложнений СД в настоящее время принято считать хроническую гипергликемию и повторяющиеся эпизоды гипогликемий, что доказано многочисленными исследованиями [1, 5]. Ранняя и эффективная профилактика сосудистых осложнений требует поддержания хорошей компенсации углеводного обмена с момента дебюта СД, т.е. поддержания уровня глюкозы крови в пределах критериев компенсации. Важен контроль не только глюкозы крови натощак, наиболее часто контролируемый пациентами, но и особенно важен контроль ППГ. Быстрое и значительное повышение показателей глюкозы крови после еды является прямым фактором, способствующим эндотелиальной дисфункции, снижению биологической активности оксида азота, клеточному оксидативному стрессу, активации функции тромбоцитов, атерогенной дислипидемии и как следствие – развитию осложнений диабета и прогрессированию атеросклероза [3, 6–8].

Гипергликемия

Исследованиями последних лет доказано, что ППГ, а не гликемия натощак, непосредственно влияет на развитие атеросклероза, инфаркта миокарда и смертность [9, 10]. M.Hanefeld и соавт. (1999 г.) выявили, что структурные изменения средней оболочки сонной артерии [увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) сонных артерий] находятся в прямой зависимости от уровня повышения ППГ. Даже легкая и умеренная ППГ сопровождается значительным увеличением ТКИМ сонной артерии, что является начальным признаком атеросклероза и отражает прогрессирование процесса. При значениях гликемии через 2 ч после пищевой нагрузки 11,1 ммоль/л и более и нормальных показателях гликемии натощак риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти увеличивается в 2 раза.

В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) оценивали риск смерти при разных вариантах гипергликемии более чем у 25 тыс. пациентов. Оказалось, что риск смерти от любых причин достоверно увеличивался при ППГ, в то время как повышение глюкозы натощак имело меньшее прогностическое значение. Так, повышение ППГ более 8–9 ммоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности в 2 раза, а выше 14 ммоль/л – уже в 3 раза. При этом эпидемиологические исследования говорят о высокой распространенности ППГ даже у больных СД с гликированным гемоглобином (HbA_{1c}) менее 7,0%. В связи с этим ППГ, наряду с гликемией натощак и HbA_{1c}, включена в качестве важного показателя, отражающего состояние метаболического контроля, в рекомендации по лечению СД. Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии следует руководствоваться показателями контроля суточного мониторинга гликемии для достижения критериев компенсации и снижения риска сердечно-сосудистой патологии. Проведение интенсивного, структурированного самоконтроля гликемии позволяет улучшить контроль гликемии за счет своевременной коррекции сахароснижающей терапии и изменения пищевого поведения пациентами. В исследовании PRISMA, проведенном в Италии на базах 39 диабетологических клиник, было показано, что клинически значимое снижение показателей HbA_{1c} было достигнуто в группе пациентов с интенсивным структурированным самоконтролем гликемии, по сравнению с группой пациентов, проводивших измерение гликемии по своему усмотрению, получавших неструктурированные данные и не обращающихся к своему лечащему врачу.

Гипогликемия

Преждевременная инвалидизация пациентов с СД из-за микро- и макрососудистых осложнений диктует поиск новых стратегий гликемического контроля. Непрерывный мониторинг гликемии (НМГ) при помощи портативных устройств, анализ дневников самоконтроля пациента позволяют получать более точные данные контроля гликемии, чем мониторинг глюкозы крови 1 раз в месяц поликлинической лабораторией. Однако сенсоры для НМГ характеризуются недостаточной точностью показаний в диапазоне гипогликемии, что было показано при проведении анализа погрешностей с использованием зон разной клинической достовер-

ности. При тестировании существующих устройств для НМГ в режиме реального времени точные показания имели место только в 60–73% случаев анализа образцов с концентрацией глюкозы 2,2–4,4 ммоль/л. Поскольку точность показаний устройств для НМГ искажается под влиянием многочисленных факторов, обусловленных тяжестью состояния и проводимым в стационаре лечением, а для их калибровки используются показания глюкометров, которые также подвержены действию тех же самых факторов, использование НМГ для контроля гликемии у госпитализированных пациентов в настоящее время не рекомендуется.

Рабочая группы Американской диабетологической ассоциации предлагает следующую классификацию гипогликемий при СД:

1. Тяжелая гипогликемия.

Тяжелая гипогликемия – состояние, требующее помощи посторонних лиц для введения глюкозы, глюкагона или других действий. Данные об уровне глюкозы плазмы (ГП) во время приступа могут отсутствовать, однако исчезновение неврологической симптоматики после нормализации гликемии считается достаточным доказательством того, что приступ был вызван падением уровня глюкозы в крови.

2. Подтвержденная симптоматическая гипогликемия.

Подтвержденная симптоматическая гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии подтверждены измерением уровня ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л).

3. Бессимптомная гипогликемия.

Бессимптомная гипогликемия – состояние, при котором уровень ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л) не сопровождается типичными симптомами гипогликемии.

4. Вероятная симптоматическая гипогликемия.

Вероятная симптоматическая гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии не были подтверждены измерением уровня ГП, однако предположительно были вызваны падением уровня ГП ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л).

5. Относительная гипогликемия.

Относительная гипогликемия – состояние, при котором типичные симптомы гипогликемии у пациента с СД наблюдаются при глюкозе плазмы более 3,9 ммоль/л, т.е. при значениях глюкозы в рамках нормы (так как норма глюкозы плазмы составляет 3,9–6,1 ммоль/л).

Гипогликемия является самым частым побочным эффектом сахароснижающей терапии и имеет неблагоприятные последствия: повышение риска деменции [12], падений [13], связанных с падениями переломов [14], сердечно-сосудистых нарушений [15, 16], снижение КЖ [17, 18] и повышение риска смертности [19]. Наибольший риск гипогликемии наблюдается у пациентов с самыми низкими уровнями HbA_{1c}. В исследовании DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) была выявлена обратная связь между уровнем HbA_{1c} и частотой тяжелой гипогликемии у больных СД типа 1 [20]. В исследовании Diabetes and Aging Study оценивали связь между уровнем HbA_{1c} и риском тяжелой гипогликемии у больных СД типа 2. Из 9094 участников исследования (средний возраст – 59,5±9,8 года, средний уровень HbA_{1c} – 7,5±1,5%), 985 (10,8%) сообщили об одном или нескольких случаях тяжелой гипогликемии, имевших место в течение периода наблюдения. Исследователями был сделан вывод о том, что распространенность тяжелой гипогликемии высока среди больных СД типа 2 при любой степени компенсации гликемии.

Риск ятрогенной гипогликемии высокий у пациентов с выраженным дефицитом эндогенной секреции инсулина (при СД типа 1 и на поздней стадии СД типа 2) [21]. Наиболее высокий риск гипогликемии при приеме прандиальных регуляторов гликемии и инсулина. Частота ятрогенной гипогликемии при СД типа 1 в 2–3 раза выше, чем при СД типа 2 [21, 23]. СД типа 2

характеризуется большей распространенностью, чем СД типа 1, в связи с чем большинство случаев гипогликемий, включая тяжелую гипогликемию, наблюдается у больных, страдающих СД типа 2 [23].

Гипогликемии способствуют снижению нейроэндокринного ответа на последующие гипогликемии, что в дальнейшем может утяжелять их течение и способствует снижению клинического распознавания их признаков самим пациентом. При повторяющихся эпизодах гипогликемии адренергическую симптоматику пациент начинает ощущать при более низком уровне гликемии, нежели прежде. Показатели гликемии могут быть ниже значений, при которых развивается нейрогликопения. Таким образом, ведущим симптомом может оказаться спутанность сознания, при которой самостоятельное купирование гипогликемии становится невозможным и помощь осуществляется посторонними лицами. Нарушение эффективной работы контринсулярной системы (отсутствие подавления секреции инсулина и увеличения секреции глюкагона наряду с уменьшением выброса адреналина) и отсутствие симптомов гипогликемией (в результате ослабления симпатoadреналового ответа) вызвано симпатoadреналовой недостаточностью вследствие развития автономной нейропатии [23]. Это нарушение может быть частично обратимо при условии полного отсутствия гипогликемических состояний [24–26]. С клинической точки зрения, вызванная гипогликемией автономная дисфункция имеет адаптивный характер. Пациенты, не чувствительные к развитию гипогликемии, лучше выполняют когнитивные тесты во время гипогликемии, и у них быстрее происходит полное когнитивное восстановление после нормализации уровня гликемии, чем у пациентов с сохранной адренергической реакцией на гипогликемию [27]. В экспериментах на крысах, которым провоцировали эпизоды умеренной гипогликемии, по сравнению с неадаптированными к гипогликемии животными уменьшалась гибель клеток мозга и снижалась частота общей смертности во время или после перенесенной тяжелой гипогликемии [28, 29]. Безусловно, опасность нераспознаваемых гипогликемий связана с высоким риском летального исхода.

При оценке частоты гипогликемий у пациентов, находящихся на лечении в клиниках штата Теннесси (США), было выявлено, что наиболее значимыми факторами развития гипогликемий были пожилой возраст и полипрагмазия [30]. Возрастное снижение функции почек и активности печеночных ферментов может изменять метаболизм производных сульфонилмочевины и инсулина, повышая их сахароснижающую эффективность. В пожилом возрасте высокий риск гипогликемий, при этом преобладают симптомы нейрогликопении, что может быть связано с возрастным снижением функции β -адренорецепторов и снижением секреции глюкагона [31, 32]. При длительном течении СД типа 2 секреция глюкагона в ответ на гипогликемию может отсутствовать [33]. Интенсификация лечения у пожилых больных сопровождается прогрессирующим уменьшением пороговых значений гипогликемии, ведущих к выбросу адреналина и появлению симптомов гипогликемии [34].

Наибольший риск развития гипогликемии в детском возрасте и у младенцев. Младенцы и дети младшего возраста не могут распознать симптомы гипогликемии и словесно описать свои ощущения. Созревание центральной нервной системы окончательно не закончено, что будет увеличивать риск формирования когнитивного дефицита после перенесенной гипогликемии [35]. Исследование влияния гипогликемии на когнитивные функции и структуру головного мозга у детей показало, что последствия гипогликемии, перенесенной до 5-летнего возраста, тяжелее, чем в случае ее первого возникновения в более позднем возрасте [36]. В пубертатном периоде развивается физиологическая

инсулинорезистентность, в то же время подростково-му возрасту свойственно игнорирование своего заболевания, что повышает риск развития не только гипогликемии, но и кетоацидотического состояния. Повседневная физическая активность детей высокая, что также повышает риск гипогликемии.

Физическая активность

Провоцировать развитие гипогликемии может активная физическая нагрузка. Важная роль в компенсации СД и профилактике осложнений данного заболевания принадлежит физической активации пациента, что доказано во многих исследованиях, в связи с чем изменение образа жизни, связанное с повышением активности, включено в рекомендации для пациентов с СД. Влияние аэробных и силовых физических нагрузок, а также их комбинации на КЖ пациентов и на показатели HbA_{1c} в популяции больных СД типа 2, ведущих малоподвижный образ жизни, оценивали в исследовании HART-D (Health Benefits of Aerobic & Resistance Training in Individuals with Type 2 Diabetes Study), которое длилось 9 мес. В исследовании были включены 262 пациента с СД типа 2 и уровнями HbA_{1c} от 6,5 до 11,0%. Все участники были разделены на 4 группы: аэробные тренировки, силовые тренировки, комбинация аэробных и силовых тренировок и отсутствие тренировок (контрольная группа). Исследователями было установлено, что только комбинированные тренировки вели к достоверному снижению уровня HbA_{1c}, однако все виды физических тренировок в равной мере эффективно улучшали физический компонент КЖ пациентов, выявленные преимущества влияния комбинированных тренировок на психический компонент КЖ позволяли считать их оптимальным видом физических нагрузок при СД типа 2. Ранее Reid и соавт. провели анализ данных по КЖ, полученных в 22-недельном исследовании DARE (Diabetes Aerobic and Resistance Exercise), в котором 218 участников были методом рандомизации распределены в следующие группы: аэробные тренировки, силовые тренировки, комбинация аэробных и силовых тренировок и отсутствие тренировок (контрольная группа). Проведенный анализ показал, что улучшение психического компонента КЖ было выражено в большей степени в контрольной группе по сравнению с группами, где проводились силовые и комбинированные тренировки. Улучшение физического компонента КЖ было отмечено в группе, где проводились силовые тренировки, по сравнению с контрольной группой. В другом исследовании, IDES (Italian Diabetes and Exercise Study), приняли участие 606 пациентов, которые были разделены на 2 группы: в одной группе проводились комбинированные тренировки (аэробные и силовые) с повышением нагрузки длительностью 150 мин в неделю в сочетании с консультациями по физическим нагрузкам, в другой группе проводились теоретические занятия. Полученные результаты показали улучшение КЖ по мере расширения объема физических нагрузок, положительное влияние физических тренировок на КЖ было отмечено как у лиц с хроническими заболеваниями, так и без них.

Контроль гликемии

При СД типа 1 пациентам необходимо контролировать гликемию ежедневно перед каждым приемом пищи, через 2 ч после еды и на ночь, кроме того, врач может рекомендовать определять гликемию ночью (в 2–3 ч), для исключения эпизодов ночных гипогликемий. Показанием к назначению контроля ночной гипогликемии (в 2–3 ч ночи) могут быть косвенные признаки: сон с частыми пробуждениями; ночная потливость; кошмарные сновидения; утренние головные боли; повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений в утренние часы на фоне прежде эффективной гипотензивной терапии, гипергликемия в утренние часы.

Более частый контроль понадобится при немотивированном ухудшении самочувствия, беременности, стрессе, нарушении режима питания, заключающемся в пропусках приема пищи; приеме пищи с недостаточным количеством углеводов; понижении инсулиноактивирующей способности печени (недостаточности продукции инсулиназы или активации ее ингибиторов); II фазе менструального цикла; приеме салицилатов, адrenoблокаторов при назначении их в комбинации с инсулином или таблетированными противодиабетическими препаратами; алкогольной интоксикации; хронической почечной недостаточности (при этом увеличивается время циркуляции сахароснижающих препаратов в результате замедления их выделения с мочой); интенсивной физической нагрузке, сопровождающейся повышенной утилизацией глюкозы; приеме препаратов, влияющих на углеводный обмен.

При СД типа 2 измерять гликемию необходимо так часто, как и при СД типа 1, если человек проходит лечение инсулином, и несколько реже, если пациент принимает таблетированные гипогликемические препараты.

Глюкометры

В настоящее время существует множество простых в использовании портативных глюкометров, позволяющих производить метаболический контроль между визитами к врачу с регулярностью, предписанной специалистом. Показания глюкометра дают возможность и пациенту, и врачу оценить эффективность терапии, диеты, физических нагрузок, своевременно проводить коррекцию лечения. Для повышения достоверности измерений важно обучить пациента правильно пользоваться глюкометром, напоминать о необходимости регулярно тестировать глюкометр с помощью контрольных растворов.

Точность показаний глюкометра зависит от технологии анализа. Все представленные глюкометры с точки зрения используемой технологии измерения разделены на 2 вида:

- **Фотометрический** – с помощью фотоэлемента прибор определяет изменение цвета, пропорциональное содержанию глюкозы в образце крови, происходящее в результате химической реакции ферментов тест-полоски с глюкозой в исследуемой капле крови. Кровь человека и реагент, который находится на тестовой полоске, взаимодействуют между собой и окрашивают тест-полоску в голубой цвет. Чем ярче цвет, тем больше уровень глюкозы крови.
- **Электрохимический.** Электрохимические глюкометры применяют более новый электрохимический метод, который основан на изменении тока, возникающего при реакции глюкозооксидазы с глюкозой крови. Более практичны электрохимические глюкометры, так как риск погрешности при измерении гликемии минимизирован.

Точность двух методов примерно одинаковая, поскольку для большей части современных глюкометров разрешенное расхождение с методом лабораторного исследования не должно быть более 20%. Коэффициент корреляции между лабораторным результатом и данными прибора не должен быть меньше 0,95.

Для получения максимально точных результатов следует исключить факторы, которые могут исказить показания глюкометра.

Факторы, влияющие на точность измерений глюкометра:

- Неправильное обращение с тест-полосками: хранение при слишком высокой или слишком низкой температуре; хранение в неплотно закрытом флаконе; слишком длительное хранение (превышение срока годности).
- Несоответствие кода, введенного в глюкометр, коду тест-полоски (ошибка измерения может составлять до 43%).

- Немытые, грязные руки.
- Чрезмерное сдавливание пальца перед измерением.
- Влажное место прокалывания.
- Механическое повреждение прибора.
- Измерение проводится при слишком низкой или слишком высокой температуре. Обычно оптимальный диапазон между 10 и 45°C. При температурах ниже 10°C электрическое сопротивление контактных полос тест-полосок падает, ток в них усиливается, приводя к завышенному результату. При температурах выше 45°C сопротивление возрастает, ток уменьшается, и глюкометр показывает заниженный результат.
- Холодные руки (усвоение глюкозы в тканях замедляется, и ее концентрация в капиллярной крови повышается).
- Неправильное обращение с глюкометром. Глюкометр лишен герметичной защиты, в результате чего возможно загрязнение пылью, грязью, потом. В составе пота содержатся органические кислоты, которые могут окислять контактные полосы тест-полоски или контакты в самом глюкометре, что влияет на результат измерения.

Показатели гематокрита. При использовании цельной крови высокий гематокрит и вязкость крови могут механически препятствовать диффузии глюкозы, что занижает показатели, соответственно, низкий гематокрит несколько завышает показатели гликемии. Одним из глюкометров, представленных на российском рынке, является Контур ТС (Contour TS). Его принцип работы основан на электрохимическом методе. Преимуществами глюкометра являются:

- Крупный дисплей с хорошо заметным шрифтом.
- Встроенная память на 250 результатов, возможность просмотра среднего результата за 14 дней.
- Основное преимущество – технология «Без кодирования» – снижает количество этапов тестирования, шаги и погрешности, связанные с введением неправильного кода.
- Короткое время, необходимое для анализа крови, – 8 с.
- Точность измерения при широком диапазоне гематокрита (0–70%).
- Уникальный фермент FAD – глюкозодегидрогеназа – позволяет избежать влияния мальтозы на результат анализа.
- Возможность тестирования в альтернативных участках.
- Хорошо видимый оранжевый порт для введения тест-полоски.
- Требуемая капля крови 0,6 мкл, что важно для пациентов.
- В случае недобора крови прибор попросит повторить забор, так как имеет функцию определения «недозаполнения».
- Температура нормального функционирования глюкометра Контур ТС – от 5 до 45°C.

Список использованной литературы

1. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289 (17): 2254–64.
2. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A et al. Complications, co-morbidity, and blood glucose control in type 2 diabetes mellitus patients in Germany – results from the CODE-2 study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 10–6.
3. Haffner SM, Lehto S, Rimmmaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
4. Dahl-Jorgensen K, Larsen JR, Hanussen KF. Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment? *Diabetologia* 2005; 48: 1445–53.
5. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003; 26: 881–5.

6. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
7. Home PD. Postprandial hyperglycaemia: mechanisms and importance. *Diabetes Obesity Metab* 2000; 2 (Suppl. 1): S7–11.
8. Lefebvre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and the risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl. 4): S63–8.
9. Hanefeld M, Koebler C, Schaper F et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999; 144: 229–35.
10. The DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison off WHO and ADA diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617–21.
11. Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1306–16.
12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.
13. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 391–6.
14. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 634–43.
15. Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–70.
16. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–9.
17. Green AJ, Fox KM, Grandy S, SHIELD Study Group. Self-reported hypoglycemia and impact on quality of life and depression among adults with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 313–8.
18. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011; 34: 1749–53.
19. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY et al. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897–901.
20. 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: 977–86.
21. Heller SR, Croudahary P, Davies C et al. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140–7.
22. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al. 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: 749–55.
23. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169–76.
24. Cranston I, Lomas J, Maran A et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994; 344: 283–7.
25. Dagogo-Jack S, Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 1994; 43: 1426–34.
26. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994; 37: 1265–76.
27. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes* 2008; 57: 732–6.
28. Puente EC, Silverstein J, Bree AJ et al. Recurrent moderate hypoglycemia ameliorates brain damage and cognitive dysfunction induced by severe hypoglycemia. *Diabetes* 2010; 59: 1055–62.
29. Reno CM, Tanoli T, Puente EC et al. Deaths due to severe hypoglycemia are exacerbated by diabetes and ameliorated by hypoglycemic pre-conditioning (Abstract). *Diabetes* 2011; 60 (Suppl. 1): A81.
30. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681–6.
31. Heinsimer JA, Lefkowitz RJ. The impact of aging on adrenergic receptor function: clinical and biochemical aspects. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 184–8.
32. Menzies GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 403–10.
33. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724–33.
34. Burge MR, Sobhy TA, Qualls CR, Schade DS. Effect of short-term glucose control on glycemic thresholds for epinephrine and hypoglycemic symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5471–8.
35. Hamonen R, Tulpola S, Abonen T, Rikonen R. Neurocognitive functioning in diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 262–8.
36. Perantie DC, Lim A, Wu J et al. Effects of prior hypoglycemia and hypoglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2008; 9: 87–95.