ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мерзлова Полина Ярославовна

ОЦЕНКА РИСКА ГИПОГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОК ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

3.1.31. Геронтология и гериатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Булгакова Светлана Викторовна

Самара, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 17
1.1. Распространенность и клинические особенности сахарного диабета 2 типа у лиц старших возрастных групп 17
1.2. Диагностические критерии синдромов старческой астении и саркопении .. 23
1.3. Патогенез и клинические последствия гипогликемии у пациентов старших возрастных групп с сахарным диабетом 2 типа. Ассоциация гипогликемии с гериатрическими синдромами 31
1.4. Возможности профилактики гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста 41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 50
2.1. Характеристика участников исследования 50
2.2. Методы исследования 52
2.2.1. Клинико-анамнестическое обследование 52
2.2.2. Объективный осмотр и лабораторные методы исследования 52
2.2.3. Комплексная гериатрическая оценка 53
2.3. Методы статистической обработки данных 57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ 58
3.1. Гипогликемия у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. 58
3.2. Характеристика пациенток пожилого возраста с СД 2 типа 76
3.3. Характеристика пациенток старческого возраста с СД 2 типа 88
3.4. Сравнительная характеристика пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией и без 98
3.5. Построение математических моделей оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста 106
3.5.1. Расширенная модель оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа 107
3.5.2. Сокращенная модель оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа 111
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ 116
ВЫВОДЫ 142

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... 144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .. 145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... 146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

В настоящее время отмечается общемировая тенденция к увеличению продолжительности жизни и, как следствие, к старению населения [71]. Согласно глобальной стратегии ВОЗ по проблемам старения и здоровья, в первой половине XXI века прогнозируется значительное изменение мировой демографической структуры. Доля населения в возрасте 60 лет и старше увеличится на 34%, достигнув 1,4 млрд. в 2030 году (против 1 млрд. в 2019 году), а к 2050 году численность данной возрастной когорты возрастет более чем в 2 раза и составит 2,1 млрд. человек [19]. Также ожидается, что количество лиц в возрасте 80 лет и старше к 2050 году вырастет втрое и составит 426 млн. человек [214]. Демографическое старение особенно выражено в развитых странах, так как является закономерным последствием роста экономического благосостояния общества, научно-технического прогресса и улучшения качества медицинской помощи [37, 124].

Прогрессирующее старение населения неизбежно влечет за собой увеличение количества полиморбидных пациентов, страдающих несколькими параллельно протекающими хроническими неинфекционными заболеваниями [35]. Одной из наиболее распространенных патологий старшего возраста является сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). Управление СД 2 типа у пациентов пожилого и старческого возраста представляет собой сложную задачу, требующую учета множества факторов: наличия гериатрических синдромов и коморбидности, полипрагмазии, деменции [23].

Особую проблему для пациентов старшего возраста, страдающих СД 2 типа, представляет гипогликемия – состояние, характеризующееся патологически низким уровнем глюкозы крови [5, 22, 23]. В возрастной группе 60-69 лет гипогликемию отмечают более 30% пациентов с СД 2 типа, тогда как среди лиц старше 85 лет этот показатель превышает 50% [5]. Высокая частота гипогликемических событий у пациентов пожилого и старческого возраста обусловлена целым комплексом факторов: замедлением клиренса

сахароснижающих препаратов на фоне снижения функции почек и печени, снижение активации контррегуляторного гормонального ответа, проявляющегося повышением продукции глюкагона и адреналина, нарушение распознавания симптомов-предвестников гипогликемии вследствие когнитивных нарушений [5, 22, 48].

Последствия гипогликемии в пожилом возрасте обычно имеют более тяжелый характер в сравнении с молодыми пациентами [22]. Гипогликемия является значимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (инфаркта миокарда, тромбоэмболических осложнений, аритмий) [22, 168]. Доказана ассоциация гипогликемии с увеличением риска падений и переломов, что представляет чрезвычайную опасность для пожилых пациенток с постменопаузальным остеопорозом [168]. Рецидивирующие гипогликемии, повреждая нейроны мозга и ускоряя когнитивный дефицит, затрудняют контроль СД. Это способствует новым эпизодам гипогликемии, формируя опасный порочный круг [76, 168].

Таким образом, индивидуальная профилактика гипогликемии – неотъемлемый элемент безопасного персонализированного ведения СД 2 типа у гериатрических пациентов [5, 22]. Предотвращение эпизодов гипогликемии напрямую способствует сохранению функционального статуса, когнитивных функций, независимости пациента и, в конечном итоге, к улучшению качества жизни, активному долголетию [76]. Первым этапом эффективной профилактики является точное выявление пациентов с высоким риском гипогликемии. Существующие шкалы стратификации риска гипогликемии часто не учитывают в полной мере особенности пациентов пожилого и старческого возраста. Недостаточно изученными остаются вопросы комплексной индивидуальной оценки совокупного вклада клинико-анамнестических, фармакотерапевтических, функциональных, когнитивных и психосоциальных факторов в развитии гипогликемий в данной целевой группе. Отсутствие валидированных инструментов для такой многофакторной оценки затрудняет разработку индивидуальных профилактических алгоритмов. В этом контексте становится

очевидной актуальность создания моделей персонализированной оценки риска гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих СД 2 типа.

Степень разработанности темы

Анализ публикаций в базах данных PubMed и EMBASE свидетельствует об устойчивом интересе зарубежных ученых к разработке и клинической апробации инструментов стратификации риска гипогликемии у пациентов с СД 2 типа на протяжении последних двух десятилетий. В 2017 году A.J. Karter et al. отметили, что распространенность и опасность гипогликемии для лиц с СД 2 типа часто недооцениваются по сравнению с пациентами, страдающими СД 1 типа, и предложили простую 6-факторную шкалу для расчета вероятности развития гипогликемии в течение последующих 12 месяцев, подтвердившую высокую диагностическую ценность в двух последующих исследованиях [107, 188]. Важно отметить, что это исследование включало пациентов, средний возраст которых составил 63,9 ± 13,0 лет [107]. В 2020 году на основе данных исследования DEVOTE, сосредоточенного на изучении безопасности инсулина деглудек по сравнению с инсулином гларгин 10 Ед/мл в отношении сердечно-сосудистых исходов, в которое были включены пациенты в возрасте 50 лет и старше, были разработаны 2 прогностические модели, одна из которых основана на машинном обучении, другая – на наиболее известных клинико-анамнестических факторах риска развития гипогликемии [109]. В 2023 году была представлена шкала HypoHazardScore, интегрирующая 16 предикторов гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в возрасте старше 18 лет [108], однако использование этой достаточно объемной шкалы может быть затруднительным в реалиях российской амбулаторно-поликлинической деятельности**.**

Критическим ограничением перечисленных инструментов является недостаточный учет особенностей гериатрических пациентов. Несмотря на то, что пожилой возраст признан значимым фактором риска [107, 108, 109], ни одна из рассмотренных выше шкал не включает оценку функционального и когнитивного

статуса, синдрома старческой астении (СА) или саркопении. Стоит отметить, что китайская прогностическая модель ADOCHBIU, разработанная в 2023 году, учитывает когнитивные нарушения и наличие депрессии для оценки риска гипогликемии у пациентов с СД 2 типа в возрасте 60 лет и старше [178]. Однако представленные инструменты не прошли валидацию в РФ.

В исследованиях член-корреспондента, проф. О.Н. Ткачевой и соавт., сосредоточенных на изучении клинических особенностей СД 2 типа у лиц пожилого и старческого возраста, подчеркивается опасность гипогликемии и необходимость персонализированного подхода к выбору целей гликемического контроля и терапии в данной когорте пациентов [5, 22, 23]. Отечественные клинические рекомендации принимают во внимание возраст и риск развития гипогликемии при определении целевых показателей глюкозы и HbA1c [1], однако не включают показатели комплексной гериатрической оценки (КГО) и наличие гериатрических синдромов, таких как синдром СА и саркопения [31, 192]. Хотя для своевременного выявления гипогликемии предложено использование систем непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), их самостоятельное применение одинокими пациентами с когнитивными нарушениями затруднительно из-за технических сложностей и высокой стоимости [100]. При выборе сахароснижающей терапии пожилым пациентам с коморбидными состояниями рекомендуется назначение современных препаратов (иНГЛТ-2, аГПП-1 и иДПП-4) с низким гипогликемическим риском [1, 5].

В настоящее время отсутствует унифицированный персонализированный инструмент оценки риска гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста, страдающих СД 2 типа, учитывающий показатели базовой и инструментальной активности, когнитивного и психосоциального статуса, нутритивного состояния и состава тела. Разработка такого инструмента позволит оптимизировать междисциплинарное ведение данной категории больных.

Цель исследования

Цель настоящего исследования – выявление предикторов гипогликемии и оценка ее вероятности у женщин пожилого и старческого возраста с СД 2 типа для профилактики данного состояния в клинической практике.

Задачи исследования

1. Определить частоту эпизодов гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с учетом принимаемых сахароснижающих препаратов, длительности СД 2 типа, вариабельности гликемии, уровня HbA1c.

2. Оценить структуру полиморбидности, распространенность синдромов старческой астении и преастении с применением опросника «Возраст не помеха» у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипогликемии.

3. Провести комплексную гериатрическую оценку с определением базовой (индекс Бартел) и инструментальной (шкала Лоутона) активности, когнитивных функций (краткая шкала оценки психического статуса MMSE), депрессивных расстройств (гериатрическая шкала депрессии GDS-15), нутритивного статуса (краткая шкала оценки питания MNA) у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипогликемии.

4. Оценить распространенность саркопении посредством определения мышечной массы (биоимпедансный анализ состава тела) и функции (скорость ходьбы); силы верхних (кистевая динамометрия) и нижних (тест 5-кратного подъема со стула) конечностей у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с наличием и отсутствием гипогликемии.

5. Определить значимые клинические, лабораторные и инструментальные предикторы гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа.

6. Разработать и внедрить в клиническую практику модели оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа.

Научная новизна

Изучена частота эпизодов гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с учетом схем сахароснижающей терапии, длительности СД 2 типа, вариабельности гликемии, уровня HbA1c.

Проанализированы данные о функциональном, когнитивном, психологическом, нутритивном статусах, встречаемость синдромов СА, преастении, саркопении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. Выявлены взаимосвязи перечисленных характеристик с риском гипогликемии у участниц исследования.

Были впервые разработаны две модели оценки риска гипогликемии для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, объединяющие особенности гериатрического статуса и клинико-анамнестические данные СД 2 типа. Расширенная модель включает следующие предикторы: СКФ, рассчитанную по формуле CKD-EPI, балл по опроснику «Возраст не помеха», продолжительность СД 2 типа, факт использования болюсного инсулина, результат по шкале MMSE и уровень HbA1c. Сокращенная модель объединяет другой набор предикторов: СКФ (по формуле CKD-EPI), продолжительность СД 2 типа, применение болюсного инсулина, уровень триглицеридов в крови, терапия препаратами классов иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1, а также значение HbA1c. Обе модели продемонстрировали высокие диагностические характеристики. Чувствительность расширенной модели составила 90,3%, сокращенной – 89,2%. Специфичность обеих моделей достигла 86%.

Впервые разработаны и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений г. Самара две программы для ЭВМ: «Расширенная программа для оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664699 от 05.06.2025 года); «Сокращенная программа для оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025664998 от 09.06.2025 года).

Теоретическая и практическая значимость

В рамках диссертационного исследования у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа были идентифицированы ключевые предикторы возникновения гипогликемических состояний. На основе выявленных закономерностей разработаны оригинальные математические модели, позволяющие количественно оценить степень индивидуального риска возникновения гипогликемии. Обнаружение указанных предикторов в клинической практике требует углубленного обследования пациентов старшего возраста и активной коррекции модифицируемых факторов риска, которые не только увеличивают вероятность гипогликемических эпизодов, но и негативно влияют на качество жизни.

Предложенные модели представляют собой доступный диагностический инструмент для врачей первичного звена и стационаров, обеспечивая своевременное обнаружение контингента высокого риска для проведения превентивных мероприятий.

Методология и методы диссертационного исследования

В основу методологии диссертационного исследования положен анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы, описывающих частоту встречаемости, известные факторы риска и диагностику гипогликемии у лиц пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. Исходя из поставленной цели и задач, был сформирован поэтапный план работы, а также определены объект исследования и комплекс применяемых диагностических методик.

В одномоментном поперечном исследовании приняли участие 200 пациенток: 153 пожилого возраста (60-74 лет) и 47 – старческого возраста (75-86 лет), проходившие стационарное лечение в 1 и 2 эндокринологических отделениях ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 6».

Критериями включения являлись женский пол, наличие СД 2 типа и подписанное информированное добровольное согласие. Были установлены следующие критерии не включения в исследование: СД 1 типа, острая

декомпенсация углеводного обмена на момент исследования, острые инфекционные заболевания и осложнения сопутствующих хронических состояний, онкологические заболевания на момент исследования, системные заболевания суставов и соединительной ткани, остеоартроз крупных суставов с нарушением функции суставов II-IV степени, значительные когнитивные нарушения, препятствующие расспросу и обследованию пациентки, наличие кардиостимулятора, двухстороннее эндопротезирование крупных суставов или металлические конструкции в позвоночнике, прием глюкокортикоидов на момент исследования и в течение 1 месяца до исследования, терминальная стадия ХБП (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м^2 по формуле CKD-EPI), нарушение функции печени (активность печеночных трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы).

Всем пациенткам проведен сбор жалоб и подробного анамнеза СД 2 типа с изучением медицинской документации. Проанализированы показатели гликемии в динамике за последний год, включая минимальный и максимальный уровень глюкозы, а также наличие эпизодов гипогликемии. Гипогликемия определялась как снижение уровня глюкозы крови менее 3,9 ммоль/л, зафиксированное при лабораторном исследовании сыворотки крови или при самостоятельном измерении гликемии капиллярной крови глюкометром с записью результата в дневнике самоконтроля [1, 129].

Также всем участницам исследования выполнялась КГО. Для выявления синдрома СА был применён скрининговый опросник «Возраст не помеха». Базовая и инструментальная повседневная активность оценивалась с помощью индекса Бартел и шкалы Лоутона соответственно. Когнитивные функции исследованы по шкале MMSE, наличие депрессии – по шкале GDS-15, статус питания – по шкале MNA. На основании анамнестических данных рассчитан индекс коморбидности Charlson.

Проведен объективный осмотр с измерением основных антропометрических параметров: рост, масса тела, на основании которых рассчитан ИМТ, окружность талии и окружность бедер. Для изучения композиционного состава тела

применяли биоимпедансный анализ, измеряя содержание жировой и СММ, фазовый угол; на основе полученных данных вычисляли АСММ и ее индекс. Мышечная сила верхних конечностей оценивалась двукратным сжатием кистевого динамометра, нижних конечностей – с помощью теста 5-кратного подъема со стула; мышечная функция исследована посредством измерения скорости ходьбы. Зафиксированы показатели систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений.

Исследованы лабораторные параметры: общий анализ крови, биохимический анализ крови, уровень HbA1c.

После сбора всех перечисленных данных выполнен статистический анализ с использованием программы SPSS 26.0.0.1 (IBM, USA) в соответствии с принципами доказательной медицины и медицинской статистики. На основе полученных результатов были разработаны математические модели оценки риска гипогликемии, написан текст диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Распространенность гипогликемии у пациенток старческого возраста в 1,87 раз выше по сравнению с пожилыми участницами (72,3% и 38,6% соответственно, $p<0,001$). У пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией обнаружены большая продолжительность СД 2 типа ($p<0,001$), более ранний возраст его клинической манифестации ($p=0,016$) и высокая вариабельность гликемии ($p<0,001$), низкая разность целевого и фактического HbA1c ($p<0,001$) по сравнению с участницами без гипогликемий.

2. Для пациенток пожилого возраста с СД 2 типа и гипогликемией характерны высокие встречаемость СА и преастении ($p<0,001$), саркопении ($p=0,034$), когнитивного дефицита ($p<0,001$), депрессии ($p<0,001$), риска мальнутриции ($p<0,001$), снижение базовой ($p<0,001$) и инструментальной ($p<0,001$) активности по сравнению с пожилыми участницами без гипогликемии.

3. В расширенной модели оценки риска гипогликемии (требует проведения КГО) у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа статистически значимыми предикторами гипогликемии явились более высокий балл по опроснику «Возраст не помеха» (p=0,001), снижение балла по шкале MMSE (p=0,017), значений СКФ (p<0,001), HbA1c (p=0,040), большая продолжительность СД 2 типа (p<0,001) и применение болюсного инсулина (p=0,002); в сокращённой модели оценки риска гипогликемии (не требует проведения КГО) – стаж СД 2 типа (p<0,001), уменьшение показателей СКФ (p<0,001), HbA1c (p=0,023) и триглицеридов (p=0,033), применение болюсного инсулина (p=0,033), в то время как терапия иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 ассоциировалась со снижением риска гипогликемии (p=0,016).

4. Разработанные математические модели продемонстрировали высокую диагностическую точность в предсказании гипогликемии: 87,5% для расширенной модели (чувствительность 90,3%, специфичность 86% при точке отсечения 0,395); 87,5% для сокращенной модели (чувствительность 89,2%, специфичность 86% при точке отсечения 0,49).

Степень достоверности результатов диссертации

Достоверность научных положений диссертационной работы обеспечивается адекватным объемом клинических данных и выполненных обследований пациентов, применением современных информативных методов исследований, подтверждающих статистическую значимость полученных результатов, а также использованием критериев доказательной медицины. Проверка первичной документации подтверждает достоверность материалов, использованных в диссертации.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования были внедрены в лечебную практику отделения эндокринологии и ревматологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ, терапевтического и гериатрического отделений ГБУЗ

«СОКГВВ имени О.Г. Яковлева», а также в учебный процесс студентов и ординаторов кафедры эндокринологии и гериатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в диссертационное исследование охватывает все этапы работы. Автор самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, провел анализ современных отечественных и зарубежных научных источников, а также разработал методологический дизайн исследования. В ходе клинической части работы диссертант лично сформировал выборку пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и провел их комплексное обследование. Автор осуществил создание электронной базы данных участников исследования, выполнил статистическую обработку материала с применением одномерного и многомерного регрессионного анализа, а также построение ROC-кривых. На завершающем этапе разработаны оригинальные математические модели с программной реализацией алгоритмов. Результаты исследования доложены автором на научных конференциях, а также опубликованы в статьях в рецензируемых журналах, подготовлен текст диссертационной работы.

Связь с научно-исследовательской работой университета

Диссертационное исследование выполнено в рамках утвержденного плана научно-исследовательской работы кафедры эндокринологии и гериатрии СамГМУ Минздрава РФ: «Социально значимые хронические неинфекционные заболевания в пожилом и старческом возрасте. Профилактика преждевременного старения» (гос. регистрация НИОКР № 115040710115) и «Междисциплинарный подход в профилактике, диагностике, лечении и прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний» 01.05.2020-29.12.2024 гг. (гос. регистрация НИОКТР № АААА-А20-120060890050-7); «Междисциплинарный и комплексный подход к профилактике, диагностике, лечению, прогнозированию рисков и исходов заболеваний для реализации стратегии активного долголетия» 10.10.2025-10.10.2030 гг. (гос. регистрация НИОКТР № 126031718847-2).

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия по следующим направлениям: п.3. «Морфологические и функциональные возрастные особенности органов и систем. Роль различных факторов в развитии старческих изменений в организме и механизмах формирования старческой полипатии»; п.4. «Разработка принципов профилактической геронтологии и гериатрии, методов и средств профилактики преждевременного старения. Обоснование принципов, разработка методов и средств увеличения продолжительности жизни и продления активного периода жизни. Изучение принципов физиологии и гигиены питания в пожилом и старческом возрасте и путей метаболизма нутриентов в норме и при различных патологических процессах. Разработка принципов физической активности, обеспечения психологической и когнитивной функциональности. Методы и средства традиционной и комплементарной медицины в повышении возрастной жизнеспособности»; п.6. «Особенности этиологии и патогенеза различных заболеваний, особенности клинических проявлений, методов диагностики болезней в пожилом и старческом возрасте с использование клинических, лабораторных и других методов исследования. Дифференциальная диагностика различных заболеваний в старших возрастных группах».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 статей в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 10 работ в изданиях, индексируемых в международных базах данных и в журналах, рекомендованных ВАК по другим специальностям, 5 тезисов докладов. Получены свидетельства о государственной регистрации 2 программ для ЭВМ.

Основные материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на конференциях и конгрессах: III Всероссийский конгресс по перспективным направлениям развития медицины «Moderna et future medicina» с международным

участием, посвященный 150-летию со дня рождения А.В. Вишневского (11-12 октября 2024 года, Махачкала); Научно-практическая конференция «Эндокринология – вызовы 21 века», посвященная 90-летию со дня рождения М.И. Балаболкина (31 октября 2024 года, Москва); 13-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (8-9 ноября 2024 года, Самара); 14-я Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (7-8 ноября 2025 года, Самара).

Структура и объем диссертации

Структура диссертационной работы включает оглавление, введение, обзор литературы, методологию исследования, изложение результатов, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего изучения проблемы. Общий объем рукописи составляет 175 страниц, содержащих 69 таблиц, 3 рисунка и библиографический список из 216 литературных источников, из которых 72 – отечественные, 144 – зарубежные.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность и клинические особенности сахарного диабета 2 типа у лиц старших возрастных групп

СД 2 типа представляет собой метаболическое заболевание, обусловленное нарушением функции бета-клеток поджелудочной железы, действия инсулина на периферические ткани или совокупностью перечисленных факторов, что приводит к развитию хронической гипергликемии. В свою очередь, длительная стойкая гипергликемия вызывает повреждение и дисфункцию ряда внутренних органов, особенно почек, сетчатки и кровеносных сосудов различного калибра [1]. В связи с ухудшением качества жизни, ранней инвалидизацией пациентов и увеличением риска смертности, СД 2 типа признан социально-значимым хроническим неинфекционным заболеванием.

Число больных СД постоянно увеличивается, опережая прогнозируемый темп прироста на 10-12 лет: так, согласно отчету Международной Федерации Диабета (International Diabetes Federation), на 2021 год в мире насчитывалось 537 млн. пациентов с СД в возрасте 20-79 лет, более 90% из них страдали СД 2 типа. Наибольшая распространенность СД отмечена среди пациентов 75-79 лет. Ожидается, что к 2045 году количество пациентов с СД составит 783,2 млн. человек [143, 144]. По статистике Федерального Регистра СД, на 01.01.2024 год в РФ насчитывалось 5,205 млн. пациентов, страдающих СД, из которых СД 2 типа зарегистрирован у 4,805 млн. человек (92,3%). Демографический анализ выявил, что 3,062 млн. (63,8%) пациентов с СД 2 типа принадлежат к возрастной категории 65 лет и старше. Методологическое обоснование выделения данной группы связано не с классификацией ВОЗ, а с принятым в большинстве развитых стран порогом трудоспособного возраста. Исследование гендерного распределения в старшей когорте продемонстрировало выраженную диспропорцию: 2,3 млн. (74%) лиц пожилого и старческого возраста с СД 2 типа составили женщины [58]. Значительное преобладание лиц женского пола объясняется, прежде всего, большей продолжительностью жизни, которая предрасполагает женщин к наличию сочетанных хронических заболеваний, что

заставляет их обращаться за медицинской помощью [20]. Исходя из представленных данных, в связи с увеличением доли пожилых лиц в структуре населения мира, мы также можем ожидать рост числа больных СД 2 типа пожилого и старческого возраста.

Проблема СД 2 типа чрезвычайно актуальна и для Самарской области. По состоянию на 2024 год в данном регионе число больных СД 2 типа составляло 118,1 тыс. человек, а распространенность – 5101,1 на 100 тыс. населения, что превышало общероссийский показатель (3022,1 на 100 тыс.) [44]. Учитывая представленные эпидемиологические данные, Самарскую область можно отнести к регионам с высокой распространенностью СД 2 типа.

Подавляющее большинство случаев СД 2 типа у пожилых пациентов обусловлено совокупным влиянием генетических факторов и образа жизни, а также возрастными изменениями ряда механизмов, регулирующих углеводный обмен [23]. Установлено, что после 50-60 лет постепенно снижается толерантность к углеводам, и увеличивается уровень глюкозы в крови: в среднем, гликемия натощак возрастает на 0,055 ммоль/л, а гликемия через 2 часа после еды (постпрандиальная) – на 0,5 ммоль/л [22, 47]. Данные изменения показателей метаболизма глюкозы вызваны нарушением секреторной функции островковых клеток поджелудочной железы, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью), уменьшением выработки инкретинов – гормонов, регулирующих продукцию инсулина в ответ на прием пищи [23, 158].

Инсулинорезистентность является ключевым звеном патогенеза СД 2 типа. В настоящее время избыточное питание, ожирение, малоподвижный образ жизни, воспаление и окислительный стресс рассматриваются как основные физиологические механизмы, способствующие развитию инсулинорезистентности. Перечисленные факторы реализуются на клеточном уровне через единый механизм фосфорилирования белка IRS, который является субстратом инсулинового рецептора, нарушая тем самым взаимодействие инсулина с рецептором [64]. Данная концепция инсулинорезистентности была

сформулирована в 1980-е годы и по настоящий день остается доминирующей в российском научном сообществе [15]. Согласно этой модели, основная причина системной инсулинорезистентности заключается в длительном преобладании поступления энергетических субстратов с пищей над их использованием, что приводит к хроническому профициту питательных веществ. Это состояние вызывает недостаточную утилизацию и накопление токсичных промежуточных продуктов окисления в клетках. Увеличение концентрации токсичных метаболитов липидов, таких как ацетилкарнитин, диацилглицериды и церамиды, а также углеводов (конечных продуктов гликирования) приводит к перегрузке внутриклеточных процессов утилизации, особенно в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает окислительный стресс. В ответ на действие токсичных метаболитов развивается системное воспаление. В жировой ткани макрофаги начинают выделять провоспалительные цитокины ФНО-α и ИЛ, которые активируют воспалительные сигнальные каскады в адипоцитах с участием нуклеарного фактора транскрипции NF-κB и киназ IKK и JNK. Перечисленные ферменты используют белок IRS в качестве субстрата для фосфорилирования, переводя его в неактивное состояние. Это нарушает передачу сигнала от инсулина к периферическим тканям, что усугубляет инсулинорезистентность [4, 15, 57, 64].

Первичными органами-мишенями для действия инсулина являются скелетная мышечная ткань, жировая ткань и печень [64]. При этом следует отметить, что до 80% плазменной глюкозы потребляется именно скелетными мышцами с участием переносчика GLUT-4 [169]. Однако у пациентов старших возрастных групп наблюдается распространенный гериатрический синдром – саркопения, который представляет собой прогрессирующую генерализованную патологию, проявляющуюся потерей силы, массы и функции скелетной мускулатуры [33]. Недостаточное потребление белка и витамина D, возникающее вследствие синдрома мальнутриции, снижение секреции андрогенов и ИФР-1, оказывающих анаболический эффект на скелетную мышечную ткань, а также низкая физическая активность, обусловленная хроническими заболеваниями, являются основными причинами саркопении в пожилом возрасте [33, 166, 169]. Уменьшение

мышечной массы способствует нарастанию периферической инсулинорезистентности и отрицательно влияет на углеводный обмен, поскольку именно мышечная ткань осуществляет захват глюкозы из кровотока, а снижение интенсивности этого процесса приводит к развитию и поддержанию стойкой гипергликемии [23].

В то же время, саркопения является не только причиной, но и следствием инсулинорезистентности и рассматривается в контексте нового осложнения СД 2 типа у пожилых пациентов [60]. Хроническое воспаление играет центральную роль в развитии саркопении, изменяет метаболизм белка, активируя протеолиз и уменьшая синтез белка и, тем самым, ускоряя атрофию мышц [33]. Увеличение продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α вызывают катаболизм белка и отрицательно влияют на массу и функцию мышц [169, 191]. Саркопения также связана с уменьшением числа митохондрий, снижением активности окислительного фосфорилирования и общей скорости метаболизма. Учитывая ключевую роль митохондрий в поддержании жизнеспособности скелетных миоцитов, их участие во взаимодействии между хроническим воспалением и саркопенией не вызывает удивления. Недавние исследования подтверждают предположение о митохондриальной недостаточности как об одном из ведущих предикторов саркопении. Выделение окисленной бесклеточной митохондриальной ДНК и других компонентов митохондрий было связано с системным воспалением у пожилых людей с саркопенией [33]. То есть, инсулинорезистентность и саркопения характеризуются сложной двунаправленной взаимосвязью и общими патогенетическими механизмами. В условиях инсулинорезистетности также снижается анаболическое действие инсулина на скелетные мышцы, что дополнительно способствует уменьшению мышечной массы и силы [191]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность саркопении среди пациентов с СД 2 типа заметно выше, чем в общей популяции лиц старших возрастных групп и находится в диапазоне от 7% до 29,3% [73].

Саркопения и абдоминальное ожирение нередко являются комбинированными состояниями у пожилых людей, сочетание которых приводит к развитию саркопенического ожирения, характеризующегося не только увеличением массы тела, но и нарушением его композиционного состава со значительной потерей массы скелетных мышц и преобладанием жировой ткани в организме [33]. Описанное изменение соотношения жира и мышц усугубляет инсулинорезистентность, более того, белые адипоциты, являясь основными клетками жировой ткани, способны к продукции провоспалительных цитокинов, что усиливает катаболизм мышц [34, 169]. Распространенность саркопенического ожирения, согласно результатам исследования NHANES, составляет 12,6% у мужчин и 33,5% у женщин [162]. Совокупный риск инвалидизации и преждевременной смерти при саркопеническом ожирении превышает сумму рисков саркопении и ожирения вследствие взаимоотягчающего влияния данных состояний [34].

С возрастом постепенно уменьшается масса бета-клеток поджелудочной железы [23]. Причинами этого являются нарушение пролиферации и дифференцировки бета-клеток, повреждение их генетического аппарата и отложение амилоидных бляшек в островках Лангерганса [23, 87]. Согласно результатам исследования B. Geloneze et al. (2014), у пожилых пациентов снижена секреция основного инкретина – ГПП-1, в то время как продукция ГИП сопоставима с таковой у лиц более молодого возраста [145]. Также отмечается снижение чувствительности бета-клеток к эффектам инкретинов [54]. Результатом описанных факторов является снижение секреторной активности бета-клеток. У пациентов старшего возраста существенно снижается первая фаза секреции инсулина, что приводит к повышению в наибольшей степени именно постпрандиальной гликемии [23, 54].

Эстрогены играют важную роль в регуляции углеводного обмена, повышая чувствительность периферических тканей к инсулину, стимулируя постпрандиальную секрецию инсулина и подавляя апоптоз бета-клеток поджелудочной железы. Следовательно, снижение уровня эстрогенов после

наступления менопаузы способствует повышению риска развития СД 2 типа у женщин пожилого возраста. Наличие двух Х-хромосом связано с повышенной предрасположенностью к ожирению. Кроме того, менопауза сопровождается изменением распределения подкожной жировой ткани: глютео-феморальный тип жироотложения трансформируется в абдоминальный, который ассоциирован с повышенным кардиометаболическим риском. Наличие в анамнезе гестационного СД, который диагностируется у 5-16% беременных пациенток, представляет собой дополнительный значимый фактор риска последующего развития СД 2 типа у женщин [155].

Для лиц старших возрастных групп характерно длительное бессимптомное течение СД 2 типа [23]. Основной причиной, препятствующей своевременной диагностике СД 2 типа, является преобладание у пожилых пациентов неспецифических жалоб на утомляемость, слабость, снижение концентрации внимания и ухудшение памяти, в то время как типичные клинические проявления СД 2 типа, такие как учащенное мочеиспускание, сухость во рту, жажда выражены незначительно или вовсе отсутствуют [23, 47]. Затруднения лабораторной диагностики обусловлены особенностями углеводного обмена в пожилом возрасте: отмечается изолированная постпрандиальная гипергликемия при нормальном уровне глюкозы натощак, а также повышается почечный порог для экскреции глюкозы (при гликемии 12-13 ммоль/л) [5]. Нередко СД 2 типа диагностируется случайно или при обследовании в связи с сопутствующей патологией, а в момент подтверждения наличия СД 2 типа у 50% пациентов уже имеются сосудистые осложнения заболевания [23]. Стоит упомянуть национальное эпидемиологическое кросс-секционное исследование NATION, проводившееся в 63 регионах РФ с сентября 2013 года по февраль 2015 года, согласно результатам которого, у 54% участников (общее число 26620, диапазон возраста 20-79 лет) выявлен ранее не диагностированный СД 2 типа. Интересно также, что у участников данного исследования в возрасте 60-79 лет распространенность СД 2 типа была существенно выше у женщин, чем у мужчин (14,1% и 9,9% соответственно) [16]. Результаты данного исследования

свидетельствуют о том, что действительное число пациентов с СД 2 типа, в том числе, и старших возрастных групп, значительно выше официальной статистики Федерального регистра СД.

У пожилых пациентов обычно наблюдается сочетанная полиорганная патология, лечение которой сопровождается полипрагмазией. Ряд лекарственных препаратов, например, глюкортикоиды, могут негативно влиять на показатели углеводного обмена, что ухудшает компенсацию метаболических нарушений у больных СД 2 типа [23, 158]. Диабетические микро- и макроангиопатии в сочетании распространенными среди пациентов старшего возраста когнитивными нарушениями и деменцией приводят к снижению функциональной активности и дополнительно способствуют ухудшению гликемического контроля [47, 158].

Таким образом, СД 2 типа является возраст-ассоциированным заболеванием, что подтверждается не только высокой распространенностью этой патологии среди пациентов старших возрастных групп, но и патофизиологическими механизмами развития СД 2 типа, которые обусловлены, в том числе, процессами старения организма.

1.2. Диагностические критерии синдромов старческой астении и саркопении

В пожилом и старческом возрасте высокая распространенность возраст-ассоциированных заболеваний усугубляется воздействием хронического стресса, связанного с бытовой неустроенностью и социальной изоляцией. Это зачастую приводит к чрезмерной активации адаптационных механизмов, их истощению и повышению риска неблагоприятных исходов [32]. Данные процессы формируют ключевую проблему современной гериатрии – синдром СА (от англ. frailty – хрупкость), характеризующийся снижением физиологического резерва и функций многих систем организма. Это состояние приводит к повышенной уязвимости к эндо- и экзогенным факторам, высокому риску развития неблагоприятных исходов, потери автономности и смерти. СА тесно связана с полиморбидностью и другими гериатрическими синдромами, потенциально обратима и требует особой тактики ведения пациента [29].

История изучения синдрома СА берет начало в середине XX века, когда в 1943 году M. Warren впервые предложила ввести такую специальность, как гериатр, и создать квалифицированную многопрофильную команду для наблюдения за пациентами старших возрастных групп, а также представила стратификацию пожилых пациентов по функциональному статусу, выделив группы от мобильных до полностью зависимых [67]. В 1974 году C.F. Fahey и Федеральным советом по проблемам старения США был введен термин «frailty» для группы пожилых лиц со значительными физическими, когнитивными и эмоциональными нарушениями, что требует дополнительного внимания [171]. В 1978 году Федеральный совет по проблемам старения определил пациентов с синдромом СА, как людей, обычно, но не всегда, в возрасте старше 75 лет, которые из-за накопления различных хронических заболеваний, часто требуют одной или нескольких вспомогательных услуг для того, чтобы справиться с повседневной жизнью [67, 171].

Определение синдрома СА было пересмотрено в 1992 году D.M. Buchner и E.H. Wagner. Они охарактеризовали СА как потенциально обратимое состояние, характеризующееся снижением физиологических возможностей организма, связанное с нарушением неврологического контроля, уменьшением механической прочности и снижением скорости метаболизма и регенеративных процессов [92].

Значимый прорыв в изучении СА произошел в начале XXI века в связи с разработкой двух основных диагностических моделей данного синдрома. Фенотипическая модель СА, предложенная L.P. Fried et al. в 2001 году, основана на пяти биологических маркерах: непреднамеренное снижение массы тела (не менее 4,5 кг за последний год), мышечная слабость по результатам кистевой динамометрии, снижение скорости ходьбы, низкая физическая активность и быстрая утомляемость [123]. Диагноз СА подтверждается при наличии трёх и более из перечисленных критериев, тогда как преастения диагностируется при наличии одного или двух критериев и выступает в качестве предиктора развития СА в последующем [112].

Модель накопления дефицитов, представленная K. Rockwood et al., рассматривает синдром СА как результат кумуляции нарушений, включающих

хронические заболевания, функциональные ограничения (снижение подвижности, нарушения зрения и слуха, недержание мочи), когнитивно-психические расстройства (деменция, депрессия), отклонения в результатах лабораторных и инструментальных исследований [102]. По завершении обследования рассчитывается индекс СА как отношение выявленных у пациента дефицитов к их общему числу – чем ближе индекс к единице, тем в большей степени выражена СА [61]. Список дефицитов обычно включает от 30 до 70 пунктов [61, 102]. Ключевой принцип данной модели заключается в том, что СА является количественно измеримым состоянием, где тяжесть синдрома определяется числом присутствующих дефицитов, накопленных в течение жизни пациента.

Показатели распространенности СА характеризуются широкой вариабельностью. Согласно крупному метаанализу 2021 года, объединившему 57 исследований с участием 56407 лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст – 78,6 ± 7,11 лет, доля женщин – 58%), общая распространённость синдрома СА составила 26,8%, а среди лиц, проживающих в домах престарелых, этот показатель достигал 51,5%. При этом преастения диагностирована у 36,4% обследованных [183]. В рамках российского эпидемиологического проекта ЭВКАЛИПТ синдром СА был выявлен у 66,4% лиц пожилого и старческого возраста. Основными предикторами развития данного синдрома выступали возраст и женский пол [53]. На показатели распространенности СА влияют возраст участников эпидемиологических исследований, пол, раса, условия проживания, а также применяемые диагностические критерии [61]. По результатам исследования «Хрусталь» (Санкт-Петербург, 2009) распространённость синдрома СА существенно варьировалась в зависимости от диагностической модели: фенотипические модели выявили СА у 16,6-20,4% участников, тогда как модель накопления дефицитов демонстрирует более высокий показатель – 32,6% [66]. Однако при обследовании пациентов в возрасте 65 лет и старше в амбулаторно-поликлинических учреждениях Москвы (2015-2016), синдром СА и преастения по критериям фенотипической модели выявлены

у 8,9% и 61,3% обследованных, при том, что модель накопления дефицитов показала распространенность 4,2% и 45,8% случаев соответственно [45].

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Российской ассоциации геронтологов и гериатров, разработанными в 2024 году, диагностика синдрома СА состоит из двух основных этапов: скрининга СА у пациентов в возрасте 60 лет и старше, выполняемого врачом общей практики или врачом-терапевтом участковым, и КГО, которая проводится врачом-гериатром и другими членами мультидисциплинарной команды [29].

В РФ стандартизированным инструментом для первичного скрининга СА является опросник «Возраст не помеха», разработанный проф. О.Н. Ткачевой и соавт. и прошедший валидацию в 2017 году. Данный опросник включает 7 вопросов о стойком снижении настроения, потере массы тела, нарушении когнитивных функций, снижении зрения и слуха, недержании мочи, трудностях при передвижении и травмах вследствие падений. Результаты анкетирования по опроснику продемонстрировали статистически значимую корреляцию с диагностикой синдрома СА по моделям фенотипа и накопления дефицита [10]. Результат 5 баллов и более по опроснику «Возраст не помеха» служит показанием для обязательной консультации врача-гериатра и последующего проведения КГО с целью верификации диагноза СА [29].

КГО представляет собой многофакторный метод обследования физического, функционального, психического и социального статуса пожилых пациентов, направленный на улучшение диагностики, лечения и качества их жизни, включая условия проживания и долгосрочную поддержку. Процедура длится 1,5-2 часа и включает оценку базовой и инструментальной активности, антропометрию, тесты на мобильность и риск падений, динамометрию, оценку состояния питания, когнитивного и эмоционального статуса, а также определение безопасности лекарственной терапии. Врач-гериатр анализирует комплекс проблем пожилого пациента, разрабатывает долгосрочный индивидуальный план лечения и динамического наблюдения, в том числе определяя необходимость

госпитализации или потребность в уходе. Комплектация тестов, применяемых при проведении КГО, зависит от клинических условий и состояния пациента [31].

Функциональный статус гериатрических пациентов оценивается стандартизированными шкалами: индекс Бартел для базовой повседневной активности и шкала Лоутона для инструментальной активности [29]. Индекс Бартел включает 10 пунктов, отражающих информацию о способности пациента к самообслуживанию и передвижению, и представляет собой интегральный показатель в диапазоне от 0 до 100 баллов, где 0 соответствует полной зависимости, а 100 – полной автономности пациента [69]. Индекс Бартел эффективен как для первичной оценки, так и для динамического наблюдения за функциональным статусом, однако для получения объективных данных о повседневной активности рекомендуется фиксировать реальные действия пациента, а не ограничиваться опросом или предположениями [30].

Инструментальная активность включает сложные виды деятельности (управление финансами, прием лекарств, использование транспорта) и является индикатором способности пожилого человека к самостоятельному проживанию и решению бытовых вопросов [69, 79]. Для оценки инструментальной активности применяется шкала Лоутона (M.P. Lawton и E.M. Brody, 1969), состоящая из 8 пунктов [157]. Суммарный балл по шкале Лоутона варьируется от 0 до 8, где более высокие баллы указывают на большую независимость [29, 30, 31]. Значимое преимущество шкалы Лоутона – прогностическая ценность для ранних когнитивных нарушений, поскольку оцениваемая ей инструментальная активность имеет когнитивно-опосредованный характер, тогда как базовая активность страдает лишь на поздних стадиях деменции [79, 80].

Для определения когнитивного статуса у пожилых пациентов в настоящее время используется широкий спектр тестов. В качестве скринингового метода для выявления деменции применяется тест Mini-Cog, выполнение которого занимает всего 3-5 минут [31, 69]. Тест включает следующие этапы: на первом этапе пациенту предлагается назвать и запомнить три слова, на втором – нарисовать часы и указать на них стрелками время, а на третьем – вспомнить ранее названные

слова [69]. Тест Mini-Cog характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с результатами традиционной батареи нейропсихологических тестов, что делает его эффективным инструментом для быстрого скрининга когнитивных нарушений у пациентов старшего возраста [204].

Краткая шкала оценки психического статуса MMSE – широко применяемый инструмент для оценки когнитивных функций, включающий 30 вопросов, сгруппированных в 9 заданий по ключевым показателям: ориентация в месте и времени, память, восприятие, внимание и речь [30, 69]. Несмотря на эффективность в диагностике выраженной деменции и корреляцию баллов с атрофией энторинальной коры – ключевой зоны гиппокампа, поражаемой при болезни Альцгеймера [142], шкала MMSE обладает низкой чувствительностью к умеренным когнитивным нарушениям, что ограничивает её применение для раннего скрининга [31, 154]. Монреальская шкала когнитивной оценки MoCA, специально разработанная для выявления преддементных состояний, компенсирует этот недостаток за счёт включения сложных заданий на исполнительные функции, абстрактное мышление и беглость речи, демонстрируя чувствительность до 100% даже у пациентов с нормальными результатами по опроснику MMSE [31, 69, 205]. Таким образом, при сохранении клинической значимости шкалы MMSE для динамического наблюдения за пожилыми пациентами, страдающими деменцией, шкала MoCA рекомендована в качестве основного инструмента первичного скрининга доклинических когнитивных расстройств [121, 205].

Шкала GDS-15 является наиболее часто применяемым инструментом скрининга депрессии в гериатрической практике [69]. Она состоит из 15 простых вопросов, на которые пациент самостоятельно выбирает ответ, отражающий его состояние за последнюю неделю [31]. Помимо диагностики депрессии, шкала также полезна для определения ее тяжести [211]. Однако метаанализ 31 исследования (2021) выявил важное ограничение: чувствительность и специфичность шкалы GDS-15 достоверно снижаются у пациентов с деменцией в

сравнении с когнитивно сохранными лицами, что требует осторожности в интерпретации результатов при сопутствующих когнитивных нарушениях [176].

Для оценки нутритивного статуса у пожилых пациентов используется краткая шкала оценки питания MNA, которая включает скрининговую и основную части [31]. Шкала MNA охватывает определение антропометрических параметров, характеристику рациона, субъективную оценку собственного питания и общее состояние пациента [165]. Этот инструмент позволяет выявлять пациентов с риском недоедания на ранних стадиях, до выраженного снижения массы тела и изменения биохимических показателей белкового обмена [203].

В 2012 году проф. А.Н. Ильницкий и К.И. Прощаев в статье «Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии» описали саркопению как значимый компонент в развитии синдрома СА, формирующий замкнутый патогенетический круг в сочетании с мальнутрицией и снижением метаболизма [26]. Возрастная иммунная дисфункция, проявляющаяся хроническим воспалением, сниженным иммунным ответом и восприимчивостью к инфекциям, в сочетании с нутритивным дефицитом обуславливает развитие саркопении [122]. Это состояние, в свою очередь, выступает триггером метаболических нарушений: инсулинорезистентности, снижения основного обмена, остеопении и синдрома падений. Кумуляция этих процессов приводит к полиорганной дисфункции, при которой другие стрессовые факторы (сопутствующие заболевания, полипрагмазия) способствуют ухудшению состояния пожилого пациента, резко повышая риски инвалидизации и смертности [26].

В 2010 году Европейской рабочей группой по саркопении у пожилых людей EWGSOP были выделены три диагностических критерия саркопении, основанные на оценке мышечной массы, мышечной силы и мышечной функции (физической работоспособности). Также была предложена классификация степени тяжести данного состояния, включающая три категории: пресаркопения, саркопения и тяжелая саркопения. Пресаркопения характеризуется снижением мышечной массы без влияния на мышечную силу или физическую работоспособность, в то время как при непосредственно саркопении наблюдается уменьшение объема и

силы скелетных мышц. Тяжелая саркопения сопровождается присоединением низкой физической работоспособности к указанным проявлениям [14]. Стоит отметить, что диагностические критерии саркопении тесно перекликаются с ранее упомянутой фенотипической моделью СА [123]. Это дополнительно подчёркивает патогенетическую взаимосвязь двух синдромов, где саркопения служит значимым фактором в развитии СА.

В обновленном консенсусе EWGSOP2, опубликованном в 2018 году, главным нововведением является смещение акцента с массы скелетных мышц на низкую мышечную силу как наиболее надежный показатель мышечной функции и лучший предиктор неблагоприятных исходов, связанных с саркопенией [14, 192]. Вместо предыдущего алгоритма, начинавшегося с оценки скорости ходьбы (показателя мышечной функции), EWGSOP2 вводит алгоритм "FACS" (Find-Assess-Confirm-Severity). Таким образом, диагностика теперь начинается с выявления низкой мышечной силы, определяющей вероятную саркопению, затем оценивается мышечная масса, снижение которой подтверждает диагноз, а низкая физическая работоспособность стала вспомогательным критерием для стратификации тяжести саркопении, а не обязательным компонентом диагноза. Это упрощает диагностику, так как для подтверждения саркопении достаточно сочетания сниженной силы и массы, в отличие от предыдущего EWGSOP1, требовавшего оценки всех параметров [14].

В рамках консенсуса EWGSOP2 также были пересмотрены пороговые значения диагностических критериев саркопении, которые остаются актуальными в настоящее время и широко применяются в клинической практике. Для определения мышечной силы наиболее часто используется кистевой динамометр, при этом пороговыми значениями являются менее 27 кг для мужчин и менее 16 кг для женщин [192]. Оценку мышечной массы предпочтительно проводить методом биоимпедансного анализа с расчетом индекса аппендикулярной скелетной мускулатуры (АСММ); критическими значениями служат менее 7,0 кг/м² для мужчин и менее 5,5 кг/м^2 для женщин [56, 192]. Наряду с этим допустимо применение альтернативных методов: антропометрии, компьютерной

томографии, магнитно-резонансной томографии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [56]. Тест ходьбы на 4 метра признан наиболее быстрым, безопасным и надежным способом оценки физической работоспособности скелетной мускулатуры. Скорость ходьбы 0,8 м/с и менее является пороговым индикатором для диагностики тяжелой саркопении [14, 192].

Диагностика синдромов СА и саркопении, основанная на стандартизированных критериях и их взаимосвязи, является неотъемлемой частью динамического наблюдения пожилого пациента с СД 2 типа и другими хроническими патологиями, прямо влияя на тактику лечения и прогноз ввиду синергичного негативного воздействия на обменные процессы и физическую независимость.

1.3. Патогенез и клинические последствия гипогликемии у пациентов старших возрастных групп с сахарным диабетом 2 типа. Ассоциация гипогликемии с гериатрическими синдромами

Гипогликемия, определяемая как патологическое снижение уровня глюкозы крови ниже нормальных физиологических значений, в контексте СД преимущественно выступает ятрогенным осложнением сахароснижающей терапии, а не клиническим проявлением самого заболевания – в отличие от спонтанных гипогликемий при эндокринопатиях или тяжелой органной недостаточности [68]. Это потенциально жизнеугрожающее состояние остается одним из наиболее значимых ограничений интенсивного гликемического контроля. Исторически гипогликемию диагностировали при уровне глюкозы крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с характерной клинической картиной либо менее 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптоматики [2]. Однако эволюция подходов к безопасности терапии привела к пересмотру критериев. С 2017 года Американская диабетическая ассоциация, чьи рекомендации также учтены в действующей редакции Национальных алгоритмов специализированной помощи больным СД в РФ, установила градацию риска и тяжести:

- Уровень глюкозы 3,0-3,9 ммоль/л – гипогликемия, требующая превентивных мер для предотвращения прогрессирования;

- Гликемия менее 3,0 ммоль/л – клинически значимая гипогликемия, обычно сопровождающаяся проявлением симптомов;
- Тяжелая гипогликемия – состояние с выраженными когнитивными нарушениями, при котором пациенту требуется внешнее вмешательство для купирования, независимо от зафиксированного уровня снижения гликемии [1, 129].

Оценка истинной распространенности гипогликемии сопряжена с существенными сложностями. Во-первых, до 95% эпизодов купируются пациентами самостоятельно или силами лиц, ухаживающих за функционально зависимыми пациентами, без обращения в учреждения здравоохранения, что исключает их фиксацию в медицинской документации [136]. Во-вторых, подтверждены случаи намеренного сокрытия гипогликемических эпизодов пациентами с СД 1 и 2 типа из-за опасений ужесточения врачебного контроля и ограничений профессиональной деятельности (например, лишения водительских прав) [120]. Эти факторы приводят к систематическому занижению регистрируемой частоты гипогликемий в клинической практике. Согласно результатам метаанализа 46 исследований, в среднем пациент с СД 2 типа ежегодно переносит 19 эпизодов легкой гипогликемии и 0,8 эпизода тяжелой гипогликемии [182]. В исследовании R.G. McCoy et al. среди 6419 пациентов, первоначально госпитализированных с гипогликемией, 1,2% были повторно госпитализированы по той же причине в течение 30 дней. При этом риск повторной госпитализации в связи с развитием гипогликемии был чрезвычайно высок у пациентов в возрасте 75 лет и старше по сравнению с пациентами моложе 45 лет (ОШ 13,3) [184]. Данные другого исследования (R.G. McCoy et al., 2016) свидетельствуют о повышенном риске тяжелой гипогликемии у пациентов с высокой степенью клинической сложности, определяемой возрастом 75 лет и старше, наличием терминальной стадии ХБП, деменции или трех и более хронических заболеваний. У данной категории пациентов исходный риск развития тяжелой гипогликемии, требующей медицинской помощи, достигает 2,9%, что значительно превышает этот показатель (1,2%) у пациентов без

указанных критериев сложности. Особую опасность представляет интенсификация сахароснижающей терапии в этой группе: она приводит к увеличению риска тяжелой гипогликемии – с 1,74% до 3,04%. В отличие от этой уязвимой популяции, у пациентов среднего возраста без тяжелой сопутствующей патологии интенсификация терапии не связана со значимым ростом частоты возникновения гипогликемических событий [7, 152]. Результаты представленных исследований позволяют утверждать, что пациенты старших возрастных групп с полиморбидностью, страдающие СД 2 типа, наиболее подвержены риску развития гипогликемии.

Понимание неблагоприятных последствий гипогликемии требует знания патогенетических основ контррегуляторного ответа – комплекса эндокринных и поведенческих реакций, направленных на восстановление нормального уровня глюкозы плазмы [3, 213]. Основную роль в распознавании снижения уровня глюкозы играют специализированные глюкозочувствительные нейроны, расположенные преимущественно в гипоталамусе и стволе головного мозга, а также по ходу воротной вены, сонных артерий, в полости рта и кишечнике. Выделяют два типа таких нейронов: глюкозостимулируемые (GE) и глюкозоингибируемые (GI). Активность GE-нейронов возрастает при повышении концентрации глюкозы, в то время как GI-нейроны, наоборот, активируются при ее снижении. Информация об изменении уровня глюкозы, воспринятая этими нейронами, передается через афферентные пути, включая блуждающий нерв и спинной мозг, в ключевые центры регуляции [212, 213]. Эта система не только координирует метаболические процессы для поддержания гомеостаза глюкозы, но и способна адаптироваться в ответ на повторяющиеся эпизоды гипогликемии, что имеет важные клинические последствия [3, 213].

При снижении уровня глюкозы плазмы до 4 ммоль/л инициируется каскад контррегуляторных реакций. Первыми на гипогликемию реагируют бета-клетки поджелудочной железы, снижая секрецию инсулина. Это ключевая начальная реакция, предотвращающая дальнейшее снижение гликемии. При достижении глюкозой уровня 3,6-3,8 ммоль/л активируются альфа-клетки островков

Лангерганса, секретирующие глюкагон – мощный контринсулярный гормон [101, 213]. Этот процесс регулируется паракринными взаимодействиями внутри островков, где снижение продукции инсулина непосредственно стимулирует глюкагоновый ответ [138]. Одновременно усиливается выброс катехоламинов (адреналина и норадреналина) мозговым веществом надпочечников. Совместное действие глюкагона и катехоламинов стимулирует гликогенолиз в печени, увеличивая поступление глюкозы в кровь, и подавляет периферическую утилизацию глюкозы инсулинозависимыми тканями [138, 185, 212, 213]. Клинические проявления активации симпатоадреналовой системы включают адренергические симптомы: тремор, потливость, тахикардию и тревогу. Эти симптомы служат важным сигналом для пациента, позволяя своевременно распознать и купировать гипогликемию пероральным приёмом углеводов [185]. Отсроченная гормональная реакция включает повышение секреции кортизола, увеличивающего доступность аминокислот – субстрата для синтеза глюкозы и активирующего глюконеогенез, а также гормона роста, подавляющего утилизацию глюкозы периферическими тканями. Дополнительным адаптивным механизмом является активация центра голода в гипоталамусе, формирующего мотивацию к поиску и потреблению пищи. Это обеспечивает поступление экзогенной глюкозы, дополняя эндогенные метаболические пути восстановления нормогликемии [101, 213].

Серьезную клиническую проблему представляет собой нарушение распознавания гипогликемии, определяемое как развитие нейрогликопении до возникновения адренергических симптомов, то есть, неспособность ощутить снижение уровня глюкозы ниже нормального порога. Нераспознаваемая гипогликемия обусловлена подавлением контррегуляторного и вегетативного ответов при повторных гипогликемических эпизодах [3]. Патогенез нарушения распознавания гипогликемии объясняется двумя основными концепциями, одна из которых рассматривает данное состояние как проявление автономной диабетической нейропатии – необратимого повреждения вегетативной нервной системы, тогда как альтернативная гипотеза объясняет нераспознаваемую

гипогликемию функциональной адаптацией порога активации симпатоадреналовой системы [138]. Ключевым механизмом функциональной адаптации является повышение тонуса ГАМКергических тормозных нейронов в вентромедиальном гипоталамусе, что подавляет активность глутаматергических нейронов, ответственных за запуск каскада контррегуляторных реакций каскада и адренергических симптомов. Это приводит к смещению точки реакции на гипогликемию в сторону более низких значений гликемии. В отличие от структурного повреждения вегетативных нервных волокон, функциональные изменения потенциально обратимы при устранении повторных гипогликемических эпизодов гипогликемий и стабилизации уровня глюкозы плазмы крови [3, 28, 68, 138]. Также с возрастом и увеличением продолжительности СД 2 типа прогрессирующая утрата бета-клеток нарушает паракринную регуляцию в островках Лангерганса, что приводит к нарушению секреции глюкагона при гипогликемии [138]. Дополнительным фактором, маскирующим адренергические симптомы гипогликемии, является прием бета-адреноблокаторов, которые широко назначаются пациентам старшего возраста в связи с сердечно-сосудистыми патологиями. При развитии гипогликемии блокада бета-адренорецепторов подавляет компенсаторные процессы – секрецию глюкагона, гликогенолиз и глюконеогенез, что не только усугубляет тяжесть гипогликемии, но и замедляет последующую нормализацию уровня глюкозы в крови [51]. Нарушение распознавания гипогликемии встречается у 17% пациентов с СД 2 типа [75]. А среди пожилых больных СД 2 типа на инсулинотерапии с нераспознаваемой гипогликемией частота тяжелых гипогликемических эпизодов в 17 раз выше, чем у пациентов с сохранной чувствительностью к гипогликемии [193].

Эпизоды гипогликемии ассоциированы с развитием широкого спектра клинически значимых осложнений [68]. Согласно метаанализу 44 исследований, совокупно включавших более 2,5 млн. пациентов, гипогликемия достоверно повышает общую смертность (на основании 18 исследований) и сердечно-сосудистую смертность (по данным 6 исследований), что особенно значимо у

пациентов с исходной кардиоваскулярной патологией. Метаанализ 9 исследований выявил связь гипогликемии с развитием деменции. Кроме того, в 19 исследованиях продемонстрирован рост числа макрососудистых осложнений, а в 2 исследованиях – прогрессирование микрососудистых осложнений. Отдельно стоит отметить риск травматизма: метаанализ 6 работ подтвердил, что гипогликемия увеличивает частоту падений и последующих переломов [168].

Повышение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов вследствие гипогликемии обусловлено активацией контррегуляторных систем. Значительный выброс катехоламинов при активации симпатоадреналовой системы вызывает тахикардию, вазоконстрикцию и повышение артериального давления, увеличивая потребность миокарда в кислороде и нарушая коронарную перфузию, что особенно опасно у пациентов с предшествующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, где гипоксия миокарда может спровоцировать ишемию. Параллельно катехоламины и эндотелин-1 индуцируют протромботические состояния: активируют агрегацию тромбоцитов, повышают вязкость крови и вызывают эндотелиальную дисфункцию, создавая субстрат для атеротромбоза [68, 76, 216].

Ключевые доказательства ассоциации гипогликемии и сердечно-сосудистых событий получены в исследовании ACCORD, включавшем 10251 пациента (средний возраст 62,2 года) с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Участники были рандомизированы на группу интенсивного контроля (целевой HbA1c менее 6,0%; достигнут 6,4%) и стандартного контроля (целевой HbA1c 7,0-7,9%; достигнут 7,5%). Исследование ACCORD было досрочно прекращено через 3,5 года из-за повышения сердечно-сосудистой смертности в группе интенсивного контроля на 22% по сравнению со стандартной группой. При этом частота тяжелых гипогликемий в интенсивной группе была в 3 раза выше (16,2% против 5,1%) [116, 151].

Интересны результаты исследования VADT, в котором принял участие 1791 пациент с СД 2 типа (средний возраст 60,4 года). Участников данного исследования также разделили на группу интенсивного контроля (целевой HbA1c

менее 6,0%) и группу стандартного контроля (целевой HbA1c 8-9%). За период наблюдения 5,6 лет частота гипогликемии была достоверно выше в группе интенсивной терапии (21,2%) по сравнению со стандартной группой (9,9%). Аналогично результатам ACCORD, в группе интенсивного контроля было зарегистрировано больше случаев летального исхода в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (38 против 29 в группе стандартного лечения), однако эти различия не достигли статистической значимости. Тем не менее, численное увеличение смертности на фоне более частых гипогликемий в VADT согласуется с тревожной взаимосвязью гипогликемии и сердечно-сосудистой смертности, полученной в исследовании ACCORD [127, 151].

Гипогликемия является значимым фактором риска возникновения аритмий, оказывая влияние на длительность процесса реполяризации в миокарде. При регистрации ЭКГ выявляются характерные изменения в виде удлинения и увеличения дисперсии интервала QT [36, 216]. Эти нарушения ритма связаны с развитием гипокалиемии, подтвержденной экспериментально в условиях искусственно вызванной гипогликемии. Установлено, что снижение уровня калия обусловлено непосредственным воздействием повышенной концентрации инсулина на активность Na/K-АТФазы кардиомиоцитов [36]. Помимо этого, адреналин, концентрация которого повышается при гипогликемии, оказывает комплексное проаритмогенное действие на миокард. Его прямое влияние на кардиомиоциты заключается в инициации ранней и отсроченной следовой деполяризации. Опосредованное действие реализуется через стимуляцию бета-адренорецепторов, что приводит к задержке инактивации входящих кальциевых токов и последующему удлинению потенциала действия [36, 68, 216]. Согласно данным метаанализа 14 исследований, гипогликемия ассоциирована с повышением риска развития аритмий на 42% у пациентов с СД как 1 типа, так и 2 типа [85].

Головной мозг критически зависит от постоянного поступления глюкозы как основного энергетического субстрата, поскольку не способен к её самостоятельному синтезу. Транспорт глюкозы через гематоэнцефалический

барьер опосредован переносчиком GLUT-1, а регуляция её поступления контролируется активностью глюкозочувствительных рецепторов, расположенных в гипоталамусе, каротидном синусе и системе воротной вены печени. При снижении уровня гликемии ниже 2,1 ммоль/л нарушается диффузионный градиент, что приводит к прекращению поступления глюкозы и развитию нейрогликопении [173, 185].

Наиболее уязвимыми к гипогликемии областями центральной нервной системы являются кора больших полушарий, гиппокамп, таламус и гипоталамус. Повреждающее действие гипогликемии реализуется через нарушение функции электрон-транспортной цепи митохондрий и подавление окислительного фосфорилирования, что вызывает энергетический дефицит и компенсаторное усиление продукции свободных радикалов, приводящее к оксидативному повреждению нейронов [11, 185]. Хотя единичный эпизод гипогликемии обычно не вызывает стойкого когнитивного дефицита, тяжелая гипогликемия или повторные ее эпизоды могут приводить к необратимым структурно-функциональным изменениям гиппокампа и теменной коры, что клинически проявляется нарушениями пространственной и контекстной памяти [3, 11, 173].

Метаанализ 10 исследований (общее число пациентов 1,4 млн.) свидетельствует о статистически значимом увеличении риска деменции на 44% у пациентов с СД, имевших в анамнезе гипогликемические события. При этом риск развития деменции не зависел от пола, расы, типа СД и уровня HbA1c [135]. В систематическом обзоре M.D. Gómez-Guijarro et al. (2023) подчеркивается роль рецидивирующих эпизодов гипогликемии в прогрессировании когнитивных нарушений. Так, риск деменции возрастал пропорционально количеству перенесенных эпизодов гипогликемии: однократный эпизод ассоциировался с увеличением риска на 24%, два эпизода – на 68%, а три и более – на 99% [83]. Данное последствие гипогликемии имеет особое клиническое значение для пациентов с СД 2 типа пожилого и старческого возраста, которые и без того относятся к группе наибольшего риска развития деменции. В этой возрастной категории негативное влияние нарушений углеводного обмена на когнитивные

функции проявляется наиболее выражено, причем женщины демонстрируют более высокую уязвимость по сравнению с мужчинами [3, 11, 209].

Несмотря на высокую распространенность гипогликемии среди пациентов старшего возраста с СД 2 типа, ее взаимосвязь с гериатрическими синдромами остается областью, требующей более глубокого изучения [5, 23]. Существующие данные указывают на тесную ассоциацию этих состояний. В частности, исследование 2017 года выявило, что у пожилых пациентов с СД 2 типа, имевших в анамнезе гипогликемические события, распространенность синдрома СА была выше в 4,5 раза, саркопении – в 5,6 раз, мальнутриции – в 2,4 раза, а синдрома падений – в 2,5 раза (все $p<0,05$) по сравнению с пациентами без гипогликемии. Важно отметить, что кросс-секционный дизайн данного исследования и применявшиеся методы статистического анализа не позволяют установить причинно-следственный характер выявленных взаимосвязей и определить, являются ли перечисленные гериатрические синдромы предикторами или, напротив, последствиями гипогликемии [70].

В современной научной литературе саркопения при СД 2 типа чаще рассматривается в контексте развития инсулинорезистентности и повышенной вариабельности гликемии, в то время как ее прямая роль как фактора риска гипогликемии изучена меньше [5, 33]. Более того, пациенты пожилого возраста с саркопенией характеризуются более высокими показателями гликемии натощак и HbA1c [55]. Напротив, с течением возраста значительно увеличивается гипогликемизирующий эффект физических нагрузок у пациентов с сохранной скелетной мышечной тканью [23]. В этой связи представляет интерес гипотеза о том, что потенциальная связь между саркопенией и риском гипогликемии может быть опосредована синдромом мальнутриции, широко распространенным в данной возрастной группе. Дефицит нутриентов приводит к снижению поступления аминокислот, которые служат как строительным материалом для скелетной мускулатуры, так и субстратом для глюконеогенеза, а также углеводов, необходимых для пополнения запасов гликогена в печени и мышцах [5, 68, 163, 198].

Таким образом, изучение роли синдрома СА и саркопении представляется перспективным направлением для раскрытия механизмов развития гипогликемии у пациентов старших возрастных групп с СД 2 типа. На сегодняшний день в научных работах гериатрические синдромы, такие как когнитивные нарушения и падения, фигурируют преимущественно в качестве тяжелых последствий, а не триггерных факторов гипогликемических эпизодов, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для прояснения этой сложной взаимосвязи [11, 13, 68, 168].

Данные о взаимосвязи гипогликемии и микрососудистых осложнений СД остаются противоречивыми. Метаанализ 15 исследований, включавший пациентов с СД 2 типа в возрасте 60 лет и старше, показал, что интенсивный контроль гликемии ассоциируется со снижением частоты микрососудистых осложнений, однако одновременно приводит к увеличению риска тяжелой гипогликемии [150]. Эти выводы подтверждаются результатами масштабного исследования ADVANCE, в которое было включено 11140 пациентов с СД 2 типа (средний возраст 66 лет). Участники были разделены на группу интенсивного контроля гликемии (достигнутый показатель HbA1c 6,5%) и группу стандартного контроля (достигнутый HbA1c 7,3%). В группе интенсивного контроля было зафиксировано достоверное снижение риска развития диабетической нефропатии на 21%. В то же время частота тяжелых гипогликемических событий в этой группе была значительно выше и составила 2,7% против 1,5% в группе стандартного лечения [148, 151].

В контексте ассоциации гипогликемии и микроангиопатий стоит упомянуть результаты исследования 2023 года, в котором с помощью оптической когерентной томографической ангиографии оценивалась перфузия сетчатки и состояние её сосудов до, во время и после эпизода гипогликемии у лиц с СД. Было зафиксировано статистически значимое снижение показателей сосудистой перфузии при гипогликемии как у пациентов без диабетической ретинопатии, так и в случаях её наличия. Авторы предположили, что ухудшение кровоснабжения

сетчатки при повторных эпизодах гипогликемии может способствовать прогрессированию диабетической ретинопатии у пациентов с СД [187].

Клинически значимыми, хотя и менее очевидными, являются психосоциальные последствия гипогликемии. Перенесенный эпизод гипогликемии способствует развитию тревожности и депрессивных расстройств, при этом пациенты, опасаясь повторения подобного состояния, сознательно снижают приверженность терапии – необоснованно уменьшают дозы сахароснижающих препаратов или пропускают их прием, что приводит к хронической гипергликемии и повышает риск долгосрочных осложнений [3, 28, 76]. Этот феномен, известный как страх гипогликемии, значительно ухудшает качество жизни и ограничивает повседневную активность больных. В исследовании PANORAMA даже однократный эпизод гипогликемии ассоциировался с формированием устойчивого страха её повторения и статистически значимым снижением показателей качества жизни у пациентов с СД 2 типа [181].

Высокая распространенность, сложный многофакторный патогенез и тяжелые клинические последствия гипогликемии пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, включая сердечно-сосудистые осложнения и когнитивные нарушения, определяют необходимость особого внимания к данной проблеме. Всестороннее понимание этих аспектов является предпосылкой для разработки эффективных профилактических стратегий, требующих индивидуального подхода к ведению данной категории пациентов.

1.4. Возможности профилактики гипогликемии у пациентов пожилого и старческого возраста

Результаты исследований ACCORD, ADVANCE и VADT, включавших, в том числе, пациентов в возрасте 60 лет и старше, убедительно продемонстрировали прямую связь между интенсивным контролем гликемии и повышенным риском тяжелых гипогликемий в данной возрастной группе [116, 127, 148, 151]. Это подтвердило необходимость перехода от унифицированных целевых показателей к индивидуальному подходу, учитывающему особенности гериатрических

пациентов и минимизирующему риск гипогликемических осложнений. Основной задачей лечения становится достижение баланса между контролем гипергликемии и профилактикой гипогликемий с учетом клинической гетерогенности пожилых пациентов, включая их когнитивный статус, функциональную активность и сопутствующие заболевания [6].

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (2012 год), целевые значения HbA1c должны определяться индивидуально: для сохранных пожилых пациентов без тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет рекомендуется цель менее 7,5%, тогда как для ослабленных полиморбидных пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет допустимый уровень HbA1c может достигать менее 8,5% [6, 41]. Эти принципы нашли отражение в актуальных алгоритмах специализированной помощи больным СД в РФ, подчеркивая важность персонализированного подхода к лечению, направленного на снижение рисков гипогликемий при сохранении приемлемого контроля гликемии [1].

В настоящее время для лечения СД 2 типа доступен широкий спектр сахароснижающих препаратов с различными точками приложения и механизмами действия [166]. Однако при подборе терапии пациентам пожилого и старческого возраста необходимо учитывать не только эффективностью препаратов в отношении контроля гликемии, но и их профиль безопасности в отношении риска развития гипогликемических состояний [22].

Метформин остается одним из наиболее широко применяемых сахароснижающих препаратов на протяжении более 60 лет и признан препаратом первой линии терапии СД 2 типа. Его основной механизм действия заключается в подавлении печеночного глюконеогенеза и гликогенолиза, активации синтеза гликогена и повышении чувствительности периферических тканей к инсулину. Помимо основных эффектов, в современных исследованиях выявлены дополнительные плеотропные свойства метформина, включая антионкогенное, противовирусное и потенциальное антивозрастное действие [65]. Важно отметить, что метформин не оказывает прямого влияния на секрецию инсулина бета-

клетками поджелудочной железы, благодаря чему характеризуется крайне низким риском развития гипогликемий и нейтральным влиянием на массу тела [1, 5, 166]. Данные свойства представляют особую ценность при назначении терапии пациентам пожилого возраста с СД 2 типа, поскольку минимизируют риски, связанные с гипогликемическими состояниями, и не усугубляют возрастные метаболические нарушения. При назначении метформина важным аспектом является оценка функции почек, поскольку препарат не рекомендован к назначению при СКФ менее 30 мл/мин/1,73м^2. Также следует учитывать характерную для метформина высокую частоту побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут ограничивать его переносимость, и потенциальный дефицит витамина B12, развивающийся при длительном применении и способный усугублять когнитивные нарушения и диабетическую полинейропатию [9, 22].

Механизм действия тиазолидиндионов основывается на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину за счет активации генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов. Это приводит к усилению утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями и снижению продукции глюкозы печенью. Важным преимуществом тиазолидиндионов является низкий риск гипогликемии, что делает их потенциально привлекательными для использования в гериатрической практике, особенно у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью [9]. Однако тиазолидиндионы имеют серьезные нежелательные эффекты, ограничивающие их применение в пожилом и старческом возрасте [22]. Согласно данным метаанализа, включившего 10 рандомизированных контролируемых исследований и 2 наблюдательных исследования, терапия тиазолидиндионами (пиоглитазоном и росиглитазоном) ассоциировалась со статистически значимым снижением минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости у женщин с СД 2 типа. Кроме того, применение этих препаратов приводило к двукратному увеличению риска переломов у женщин, в то время как у мужчин с СД 2 типа значимого повышения риска переломов зафиксировано не было [160]. Еще одним

важным побочным эффектом тиазолидиндионов является задержка жидкости в организме, которая может способствовать развитию или усугублению течения хронической сердечной недостаточности. В связи с этим, применение препаратов данной группы противопоказано пациентам с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA [207]. В настоящее время использование тиазолидиндионов для лиц пожилого и старческого возраста крайне ограничено и возможно лишь при низком риске сердечной недостаточности и отсутствии остеопороза и риска падений [22].

К относительно новым классам препаратов для лечения СД 2-го типа относятся средства, воздействующие на инкретиновую систему: аГПП-1 и иДПП-4 [166]. Механизм действия аГПП-1 (к числу которых относятся лираглутид и семаглутид) является глюкозозависимым. Это означает, что они усиливают секрецию инсулина и подавляют выделение глюкагона только в условиях гипергликемии, что сводит к минимуму риск гипогликемии. Дополнительные эффекты данной группы препаратов включают замедление опорожнения желудка и подавление аппетита [207]. Таким образом, аГПП-1 являются одними из наиболее предпочтительных препаратов для пациентов, страдающих СД 2 типа и ожирением [9, 22]. Вместе с тем, их способность снижать массу тела и подавлять аппетит может рассматриваться как нежелательный эффект у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующей саркопенией или наличием нутритивной недостаточности [5, 166].

Представители класса иДПП-4 подавляют активность фермента дипептидилпептидаза 4 типа, предотвращая распад ГПП-1. Эти препараты характеризуются низким риском развития гипогликемии и в настоящее время рассматриваются как препараты 1 линии в лечении СД 2 типа совместно с метформином либо при его непереносимости [9, 22, 166]. Применение иДПП-4 допустимо вплоть до терминальной почечной недостаточности, однако большинство препаратов требуют снижения дозировки при умеренном или тяжелом поражении почек, за исключением линаглиптина, выводящегося преимущественно через желчные пути [72]. Сердечно-сосудистая безопасность

иДПП-4 доказана результатами крупных исследований работ, таких как EXAMINE, CARMELINA и TECOS [17, 113, 115, 133].

Основной механизм действия иНГЛТ-2 заключается в селективном подавлении активности белка натрий-глюкозного переносчика 2 типа в проксимальных извитых канальцах почек, который ответственен за реабсорбцию примерно 90% отфильтрованной в клубочках глюкозы. Блокирование этого транспортера приводит к снижению почечного порога для глюкозы и значительному увеличению ее экскреции с мочой (глюкозурия), что обусловливает основной сахароснижающий эффект [9, 166]. Особенностью данного класса препаратов является глюкозозависимый характер их действия: интенсивность экскреции глюкозы напрямую зависит от ее концентрации в крови, что обеспечивает крайне низкий риск развития гипогликемических событий [166]. Параллельно иНГЛТ-2 снижают реабсорбцию натрия, вызывая умеренный натрийурез и осмотический диурез, что лежит в основе их кардио- и нефропротективных свойств. К ним относятся снижение артериального давления, улучшение метаболизма миокарда, а также снижение внутриклубочковой гипертензии, что замедляет прогрессирование ХБП [39].

Препараты сульфонилмочевины (ПСМ) представляют собой класс пероральных сахароснижающих препаратов, широко применяющихся в терапии СД 2 типа благодаря высокой эффективности и доступности. Их механизм действия основан на блокаде АТФ-зависимых калиевых каналов на мембране бета-клеток поджелудочной железы, что стимулирует секрецию инсулина [166]. В настоящее время ПСМ рекомендуются в качестве терапии второй линии, если не достигнуты целевые показатели гликемии, что связано с повышенным риском развития гипогликемических состояний [5, 9, 22]. Наибольший риск гипогликемии ассоциирован с применением глибенкламида, в связи с чем его не рекомендуется назначать пациентам старше 60 лет [22].

При неэффективности или непереносимости пероральных сахароснижающих препаратов пациентам с СД 2 типа показана инсулинотерапия, поскольку инсулин является наиболее мощным гипогликемическим агентом [1, 5, 22, 166]. Однако у

пациентов пожилого и старческого возраста инсулинотерапия связана с повышенным риском развития тяжелой гипогликемии, падений и переломов [22, 166]. В данной группе пациентов рекомендуется назначение современных аналогов инсулина пролонгированного действия (гларгин, детемир, деглудек), которые характеризуются значительно более низким риском гипогликемий и меньшей вариабельностью гликемии по сравнению с человеческим генно-инженерным инсулином НПХ [172]. В исследовании ORIGIN продемонстрирована безопасность инсулина гларгина в отношении сердечно-сосудистых событий, при этом было отмечено умеренное увеличение массы тела по сравнению с группой стандартной терапии [86]. По результатам исследования DEVOTE, инсулин деглудек ассоциировался со статистически значимым снижением частоты гипогликемических событий, включая ночную гипогликемию, в сравнении с инсулином гларгин, при сохранении сопоставимого профиля сердечно-сосудистой безопасности [88].

При выраженной постпрандиальной гипергликемии показано назначение инсулинов короткого и ультракороткого действия, причем аналоги ультракороткого действия предпочтительнее благодаря оптимальному фармакокинетическому профилю и удобству применения [5, 22, 166]. Важным условием терапии является строгое соответствие дозы инсулина и времени приема пищи [215]. Интенсифицированная инсулинотерапия допустима только при условии сохранения когнитивных функций после обучения правилам инсулинотерапии и самоконтроля [5].

Согласно данным Федерального регистра СД на 01.01.2024 года, у пациентов в возрасте 65 лет и старше отмечается диссоциация в назначении сахароснижающей терапии по сравнению с более молодой группой. При сопоставимой частоте инсулинотерапии у пожилых пациентов достоверно реже назначается метформин (на 7,4%), а также новые классы препаратов: иДПП-4 (на 5,1%), иНГЛТ-2 (на 7,1%) и аГПП-1 (на 1,4%). В то же время частота назначения ПСМ в группе пациентов 65 лет и старше существенно превышает таковую по сравнению с

пациентами младше 65 лет (45,3% против 35,0%), что вызывает обеспокоенность с точки зрения безопасности терапии [58].

Данные по Самарской области, полученные в ходе исследования, включавшего 462 пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, согласуются с общероссийской тенденцией. В выборке отмечена высокая частота инсулинотерапии (46,3%), при этом в её структуре обращает на себя внимание значительная доля препаратов короткого и ультракороткого действия (22,6% в совокупности), что может повышать ятрогенный риск гипогликемии. Среди пероральных сахароснижающих препаратов лидирует метформин (64,9%), затем следуют ПСМ (39,8%) и лишь на третьем месте – иНГЛТ-2 (10,2%). Большинство пациентов получают монотерапию (40%) или два препарата (36,4%), а случаи полипрагмазии редки (2,6%). Эти данные подтверждают недостаточное использование современных сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемии у пожилых пациентов [46].

Самоконтроль гликемии представляет собой неотъемлемый компонент контроля СД 2 типа и профилактики острых осложнений, обеспечивая возможность своевременного выявления и коррекции гипогликемии [38, 215]. Для пациентов с СД 2 типа на интенсифицированной инсулинотерапии рекомендовано проведение не менее 4 измерений гликемии в сутки (перед приемом пищи, через 2 часа после еды, перед сном и периодически в ночное время), тогда как при пероральной терапии или применении базального инсулина минимальная частота составляет 1 раз в сутки в разное время с дополнительным полным гликемическим профилем 1 раз в неделю [1]. Современные глюкометры обеспечивают высокую точность измерений, интеграцию с мобильными приложениями для автоматического заполнения дневника самоконтроля, анализ данных в реальном времени и формирование отчетов для последующей интерпретации врачом, что делает их удобным инструментом в повседневной клинической практике [18].

Системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ) предоставляют дополнительные возможности, измеряя уровень глюкозы в интерстициальной

жидкости каждые 5 минут, отслеживая тенденции изменений и отправляя предупреждения о гипо- или гипергликемии в режиме реального времени [40]. Согласно данным систематического обзора 12 рандомизированных контролируемых исследований, использование систем НМГ у пациентов с СД 2 типа ассоциировалось с достоверным увеличением времени нахождения в целевом гликемическом диапазоне и сокращением продолжительности периодов гипогликемии и гипергликемии. У пациентов, применявших НМГ, также наблюдалась положительная тенденция к снижению частоты тяжелых гипогликемических событий и макрососудистых осложнений по сравнению с группой стандартного самоконтроля гликемии, однако межгрупповые различия не достигли статистической значимости [98].

Существенную роль в профилактике гипогликемических состояний у пациентов с СД 2 типа играет структурированное обучение, направленное на формирование навыков управления заболеванием [1, 215]. В РФ реализуется программа обучения пациентов с СД 2 типа, утвержденная Российской ассоциацией эндокринологов в 2023 году, которая включает занятие, посвященное гипогликемии, продолжительностью 3-3,5 часа. В рамках данного модуля пациенты изучают факторы, способствующие развитию гипогликемии, характерные симптомы, позволяющие распознать гипогликемический эпизод, а также алгоритмы купирования легкой гипогликемии и порядок неотложных действий в случае тяжелой гипогликемии [62].

Таким образом, профилактика гипогликемии у пациентов старшего возраста с СД 2 типа требует комплексного подхода, сочетающего индивидуализацию целей гликемического контроля, назначение современных и безопасных сахароснижающих препаратов, современные методы мониторинга глюкозы и обучение пациентов. Реализация данной стратегии позволяет существенно снизить риск гипогликемических событий и связанных с ними осложнений в группе гериатрических больных.

Заключение к обзору литературы

СД 2 типа у пациентов пожилого и старческого возраста характеризуется выраженной гетерогенностью и наличием гериатрических синдромов, существенно осложняющих его лечение. Высокая распространенность гипогликемических состояний в данной популяции ассоциируется с серьезными сердечно-сосудистыми, неврологическими и функциональными последствиями, ухудшающими прогноз для пациентов. Поэтому инструменты индивидуальной оценки риска гипогликемии должны учитывать специфические особенности пожилых пациентов. Реализация такой персонализированной стратегии ведения пожилых пациентов с СД 2 типа позволит не только достичь компенсации гликемического контроля, но и минимизировать ятрогенные риски, сохраняя функциональный статус и улучшая качество жизни данной уязвимой категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика участников исследования

Одномоментное поперечное исследование проводилось на базе 1 и 2 эндокринологических отделений ГБУЗ СО «Самарская городская больница №6» в период с октября 2023 года по сентябрь 2024 года. В исследование было включено 200 пациенток пожилого и старческого возраста, находившихся на плановом лечении в условиях круглосуточного стационара. Распределение участниц исследования согласно возрастной категории было следующим: 153 пациентки пожилого возраста (60-74 года, медиана 68 (64; 71) лет) и 47 пациенток старческого возраста (75-86 лет, медиана 78 (76; 81,5) лет). Пациенты мужского пола не были включены в исследование в связи с существенными половыми различиями в гормональном статусе и составе тела, что оказывает влияние на углеводный обмен.

Критериями включения являлись женский пол, наличие СД 2 типа и подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Были установлены следующие критерии не включения в исследование: СД 1 типа; острая декомпенсация углеводного обмена на момент исследования; острые инфекционные заболевания, осложнения сопутствующих хронических состояний и онкологические заболевания на момент исследования; системные заболевания суставов и соединительной ткани; остеоартроз крупных суставов с нарушением функции суставов II-IV степени; выраженные когнитивные нарушения, затрудняющие расспрос и проведение обследования; наличие имплантированного кардиостимулятора; двустороннее эндопротезирование крупных суставов или наличие металлических конструкций в позвоночнике; прием глюкокортикоидов на момент исследования и в течение 1 месяца до исследования; терминальная стадия ХБП (СКФ менее 15 мл/мин/1,73м^2, рассчитанная по формуле CKD-EPI) и значительное нарушение функции печени (активность печеночных трансаминаз, превышающая в 5 раз верхнюю границу нормы).

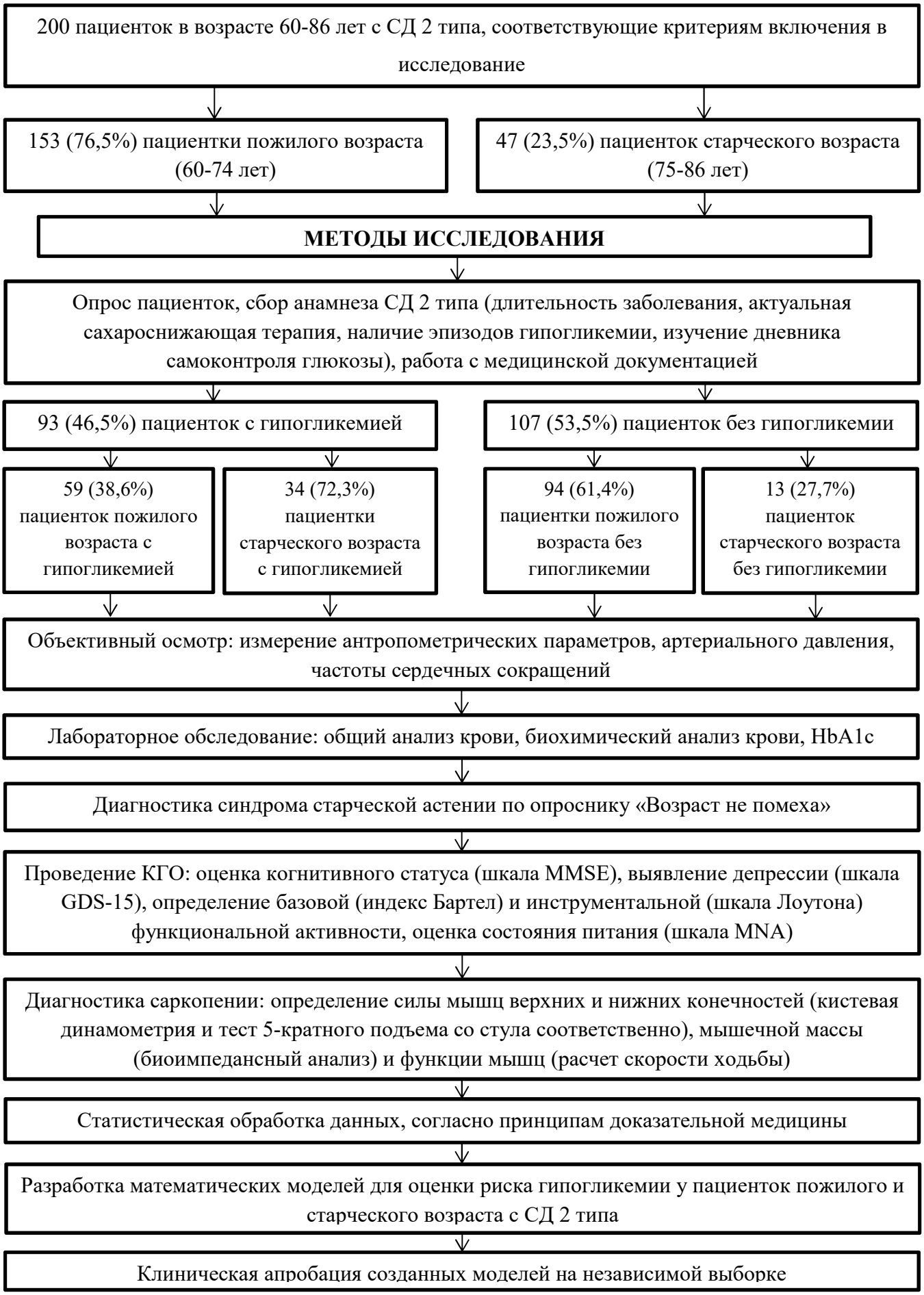


Рисунок 1 – дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинико-анамнестическое обследование

С целью получения информации о хронических патологиях для всех участниц исследования был проведен детальный анализ медицинских карт стационарных пациентов текущей госпитализации и медицинской документации в системе ЕМИАС Самарской области. На основании полученных данных вычислен индекс коморбидности Charlson, оценивающий прогноз 10-летней летальности [43].

Детально изучался анамнез СД 2 типа по следующим направлениям: длительность (стаж) заболевания, рассчитанная от даты подтверждения диагноза; динамика сахароснижающей терапии, в частности, схема, применяемая на момент включения в исследование; зарегистрированные в медицинской документации максимальные и минимальные показатели гликемии; наличие задокументированных эпизодов гипогликемии за 12 месяцев, предшествовавших обследованию. Под гипогликемией понимали снижение уровня глюкозы крови ниже 3,9 ммоль/л, зафиксированное при лабораторном исследовании сыворотки крови или при самостоятельном измерении гликемии в капиллярной крови с последующей регистрацией результата в дневнике самоконтроля [1, 129]. При этом не учитывались эпизоды гипогликемии, связанные с ошибками в приеме сахароснижающих препаратов или с нарушением режима питания на фоне базисно-болюсной инсулинотерапии. Установить точную частоту гипогликемических эпизодов не представлялось возможным, так как часть пациенток купировала клинические симптомы, ассоциированные с гипогликемией, самостоятельно приемом углеводистой пищи, без предварительного измерения глюкозы крови.

2.2.2. Объективный осмотр и лабораторные методы исследования

Всем участницам исследования проведено стандартное антропометрическое обследование, включавшее измерение роста с помощью ростомера РМ-1-Диакомс (Россия), массы тела – с помощью медицинских напольных весов Твес ВМЭН-200-50/100-А (Россия). На основании полученных данных вычислен ИМТ как

соотношение массы тела (в кг) к квадрату роста (в $м^2$) [91]. Обхват талии и обхват бедер были измерены с использованием сантиметровой ленты по стандартной методике.

Артериальное давление и частота сердечных сокращений определялись в состоянии покоя после 5-минутного отдыха в положении сидя. Измерение артериального давления проводилось на обеих верхних конечностях механическим тонометром по методу Н.С. Короткова [50]. Частота сердечных сокращений определялась пальпаторно по пульсу на лучевых артериях в течение 60 секунд. Для последующего статистического анализа использовались средние арифметические значения показателей, полученные на правой и левой руках.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови с определением количественных показателей эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита, среднего объема эритроцитов и концентрации гемоглобина на автоматическом анализаторе DxH 500 (Beckman Coulter, Германия). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определялась методом Вестергрена. Биохимические показатели плазмы венозной крови, включая глюкозу, креатинин, общий белок, общий холестерин, липопротеины низкой и высокой плотности (ЛПНП, ЛПВП), триглицериды, общий билирубин, аланинаминотрансферазу (АЛАТ) и аспартатаминотрансферазу (АСАТ), исследованы на автоматическом биохимическом анализаторе AU 680 (Beckman Coulter, Япония). Уровень HbA1c определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе «H9» (Lifotronic, Китай). СКФ рассчитана с использованием формулы CKD-EPI на основе уровня креатинина в крови, возраста, пола и расовой принадлежности пациенток с последующим определением стадии ХБП [156].

2.2.3. Комплексная гериатрическая оценка

Для диагностики синдрома СА всем пациенткам проводилось скрининговое обследование с использованием опросника «Возраст не помеха». Данный инструмент включает семь вопросов с вариантами ответов «да» и «нет»: о немотивированном снижении массы тела на 5 кг и более за последние 6 месяцев;

наличии ограничений в повседневной жизни вследствие снижения зрения или слуха; случаях падений с получением травм в течение последнего года; наличии тревоги или депрессии; снижении когнитивных функций (способности запоминать и планировать); наличии недержания мочи; наличии трудностей в самостоятельном перемещении по дому или на улице. За каждый положительный ответ («да») начислялся 1 балл, за отрицательный («нет») – 0 баллов. На основании суммы баллов все обследованные пациентки были распределены на три группы: «крепкие» (0-2 балла), «пациентки с преастенией» (3-4 балла) и «пациентки с синдромом СА» (5-7 баллов) [29, 10].

Оценка когнитивного статуса проводилась с помощью шкалы MMSE, оценивающей ориентацию во времени и месте, немедленное и отсроченное воспроизведение слов, способность к концентрации внимания, называние предметов, выполнение трехэтапной последовательности действий, написание предложения и копирование нарисованных фигур. Максимально возможный балл в данном тесте составляет 30. Результаты интерпретировались следующим образом: нормальный когнитивный статус (28-30 баллов); преддементные когнитивные нарушения (24-27 баллов); легкая деменция (20-23 балла); деменция умеренной степени выраженности (11-19 баллов); тяжелая деменция (0-10 баллов) [29].

Для выявления депрессии применялась шкала GDS-15, состоящая из 15 дихотомических вопросов с вариантами ответов «да» и «нет», касающихся эмоционального состояния пациента. Обследуемые субъективно оценивали свои ощущения за последние 2 недели. За ответ, связанный с депрессией начисляется 1 балл, максимально возможная сумма – 15 баллов. Результат 0-4 балла расценивался как отсутствие депрессии, а результат 5-15 баллов указывал на депрессию [29, 30].

В качестве метода оценки базовой функциональной активности выступал индекс Бартел, включающий оценку самостоятельного выполнения пациентом простых повседневных действий: подъем с постели; соблюдение личной гигиены; прием ванны; контроль мочеиспускания и дефекации; посещение туалета; прием

пищи; одевание; перемещение по прямой местности и по лестнице. Минимальное количество баллов по шкале составляет 0, максимальное – 100. Интерпретация результатов: 100 баллов – полная независимость; 95 баллов – легкая зависимость; 65-90 баллов – умеренная зависимость; 25-60 баллов – выраженная зависимость; 0-20 баллов – полная зависимость [29]. Инструментальная повседневная активность определялась по шкале Лоутона, включающей оценку способности к ведению домашнего быта (включая стирку и приготовление пищи), осуществлению финансовых операций, использованию общественного транспорта и мобильного телефона. Общий результат по шкале варьирует от 0 баллов (полная зависимость от посторонней помощи) до 8 баллов (полная независимость при выполнении инструментальных активностей) [29, 31].

Для оценки нутритивного статуса применялась шкала MNA, охватывающая такие аспекты, как динамика изменений аппетита и массы тела, количество потребляемой белковой пищи, фруктов и овощей, объем выпиваемой жидкости, способность к самостоятельному приему пищи, а также антропометрические показатели (окружность плеча и голени). Максимальный балл по шкале MNA составляет 30. Результат более 23,5 баллов свидетельствует о нормальном нутритивном статусе; 17-23,5 балла – о риске недостаточности питания; результат менее 17 баллов подтверждает наличие синдрома мальнутриции [30, 31].

С целью диагностики саркопении всем участницам исследования выполнена комплексная оценка мышечной силы, массы и функции скелетной мускулатуры. Сила мышц верхних конечностей оценивалась с помощью кистевого динамометра «ДК-50» (Россия); для каждой руки выполнялось по две попытки, из которых выбиралось лучшее значение для правой и левой конечностей, после чего вычислялось среднее арифметическое. Показатель менее 16 кг расценивался как снижение мышечной силы верхних конечностей. Для оценки силы нижних конечностей применялся тест 5-кратного подъема со стула, где результат более 15 секунд свидетельствовал о снижении мышечной силы [14].

Данные о композиционном составе тела обследуемых пациенток были получены методом биоимпедансного анализа на аппарате «АВС-02 Медасс»

(Россия). Исследование проводилось в положении лежа на спине; в течение одной минуты с использованием одноразовых пленочных электродов 3423MED «MEDICO» (Индия), наложенных на тыльную сторону правой кисти и правой стопы. Через тело пропускался переменный электрический ток на частотах 5 и 50 кГц с последующим измерением электрического импеданса. Путем обработки полученных данных с помощью специализированного программного обеспечения были определены следующие характеристики состава тела: фазовый угол (градусы), абсолютная и относительная жировая масса (кг; %), тощая масса (кг), активная клеточная масса (кг), доля активной клеточной массы (%), СММ (кг) и доля СММ (%) [8]. На основе данных биоимпедансного анализа произведен расчет параметров мышечной массы с использованием уравнения Sergi et al. (2015). Были вычислены: АСММ (кг) и индекс АСММ (кг/м^2). Уравнение имеет следующий вид: АСММ (кг) = -3,964 + (0,227×RI) + (0,095×масса тела) + (1,384×пол) + (0,064×Xc); где: RI – сопротивление, нормализованное по росту (см^2/Ом); Xc – реактивное сопротивление (Ом); параметр пол имеет значение 0 для женщин [194]. Наличие сниженной мышечной массы подтверждалось при значении индекса АСММ менее 5,5 кг/м^2 для женщин [14].

Для оценки функции скелетной мускулатуры применялся тест ходьбы на 6 метров. Исследование проводилось на прямой ровной горизонтальной поверхности. Фиксировалось время, затраченное на прохождение дистанции, с последующим расчетом скорости ходьбы в м/с. Пороговым значением для диагностики снижения мышечной функции считалась скорость менее 0,8 м/с.

Далее всем участницам исследования определялось наличие и степень тяжести саркопении в соответствии с критериями EWGSOP2 (2018). Диагностика и градация саркопении проводилась на основании следующих критериев: «вероятная саркопения» – наличие снижения мышечной силы; «подтвержденная саркопения» – сочетание снижения мышечной силы и мышечной массы; «тяжелая саркопения» – наличие снижения мышечной силы, уменьшения мышечной массы и нарушения функции мышц [14].

2.3. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения SPSS 26.0.0.1 (IBM, USA). Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с применением критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса для групп свыше 50 наблюдений и критерия Шапиро-Уилка для выборок объемом менее 50 наблюдений. Данные с нормальным распределением представлены как среднее арифметическое со стандартным отклонением M(SD), а данные с распределением, отличным от нормального – в виде медианы с первым и третьим квартилями Me(Q1; Q3).

Сравнение количественных признаков в двух независимых группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента для нормально распределенных показателей после проверки равенства дисперсий по критерию Ливиня. Для сравнения показателей с распределением, отличным от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни.

Качественные переменные представлены в абсолютных и относительных значениях. Сравнение частот проводилось с применением критерия χ^2 Пирсона при числе наблюдений 10 и более, с поправкой Йетса на непрерывность при 5-9 наблюдениях и точного критерия Фишера при менее 5 наблюдениях в любой из ячеек (для таблиц 2 на 2).

Корреляционный анализ между минимальным уровнем глюкозы крови за последний год и другими количественными показателями выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rho).

Для выявления значимых факторов риска возникновения гипогликемии у пациенток с СД 2 типа пожилого и старческого возраста использовался метод бинарной множественной логистической регрессии. Качество регрессионных моделей оценивалось с помощью анализа показателей чувствительности и специфичности, а также путем построения ROC-кривых. Статистически значимыми считались различия при уровне $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Гипогликемия у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

В таблице 1 представлено сравнение частоты распространенности гипогликемии среди пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа.

Таблица 1 – Распределение пациенток согласно возрасту и анамнезу гипогликемии

Возраст	Пациентки с гипогликемией, n (%)	Пациентки без гипогликемии, n (%)	Всего, n (%)	p-значение
Пожилой возраст	59 (38,6)	94 (61,4)	153 (76,5)	**<0,001**
Старческий возраст	34 (72,3)	13 (27,7)	47 (23,5)	
Обе возрастные группы	93 (46,5)	107 (53,5)	200 (100)	

Анализ данных выявил, что среди пациенток пожилого возраста распространенность гипогликемии составила 38,6%, в то время как в группе старческого возраста 72,3% пациенток испытывали эпизоды гипогликемии за последний год. Таким образом, частота встречаемости гипогликемии у пациенток старческого возраста в 1,87 раз выше, чем у пожилых пациенток. Выявленные межгрупповые различия являются статистически значимыми ($p<0,001$).

В таблице 2 отражена распространённость сопутствующих заболеваний среди участниц исследования. Группа пациенток с гипогликемией характеризуется статистически значимо более высокой коморбидностью, что подтверждается индексом Charlson ($p<0,001$). Также среди пациенток с гипогликемией выявлена значимо большая распространенность стабильной стенокардии ($p<0,001$), хронической сердечной недостаточности ($p<0,001$), фибрилляции предсердий ($p=0,003$), атеросклероза сонных артерий ($p=0,007$), хронической анемии ($p=0,002$) и диабетической ретинопатии ($p=0,001$). Отсутствовали достоверные различия в распространенности гипертонической болезни, операций реваскуляризации миокарда, остеоартроза, остеопороза, тромбозов глубоких вен, бронхиальной астмы, подагры, трофических язв ($p>0,05$). Стоит отметить, что такие патологии, как аортальный стеноз, тромбоэмболия лёгочной артерии, туберкулёз в исследуемых группах встречались единично.

Таблица 2 – Сравнение распространенности хронических неинфекционных патологий и коморбидности у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Заболевание	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Гипертоническая болезнь, n (%)	91 (97,9)	101 (94,4)	0,289 (3)
Стабильная стенокардия, n (%)	67 (72)	44 (41,1)	**<0,001 (1)**
Операция реваскуляризации миокарда, n (%)	18 (19,4)	11 (10,3)	0,069 (1)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	69 (74,2)	36 (33,7)	**<0,001 (1)**
Фибрилляция предсердий, n (%)	10 (10,8)	1 (0,9)	**0,003 (3)**
Аортальный стеноз, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	0,465 (3)
Атеросклероз сонных артерий, n (%)	34 (36,6)	21 (19,6)	**0,007 (1)**
Бронхиальная астма, n (%)	5 (5,4)	5 (4,7)	1,000 (2)
Хроническая анемия, n (%)	24 (25,8)	9 (8,4)	**0,002 (2)**
Тромбоз глубоких вен, n (%)	1 (1,1)	1 (0,9)	1,000 (3)
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	0,465 (3)
Туберкулез любого органа в анамнезе, n (%)	1 (1,1)	0 (0)	0,465 (3)
Остеоартроз, n (%)	32 (34,4)	41 (38,1)	0,567 (1)
Одностороннее эндопротезирование коленного сустава, n (%)	2 (2,2)	0 (0)	0,215 (3)
Ревматоидный артрит, n (%)	6 (6,5)	1 (0,9)	0,051 (3)
Остеопороз, n (%)	6 (6,5)	2 (1,8)	0,149 (3)
Подагра, n (%)	3 (3,2)	3 (2,8)	1,000 (3)
Болезнь Паркинсона, n (%)	0 (0)	2 (1,8)	0,5 (3)
Трофические язвы или пролежни, n (%)	4 (4,3)	6 (5,6)	0,754 (3)
Диабетическая ретинопатия, n (%)	40 (43)	23 (21,5)	**0,001 (1)**
Индекс коморбидности Charlson, Me(Q1; Q3), баллы	6 (5; 7)	5 (4; 6)	**<0,001 (4)**

1 – критерий χ^2, 2 – критерий χ^2 с поправкой на непрерывность, 3 – точный критерий Фишера, 4 – критерий Манна-Уитни

Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена и анамнестических данных СД 2 типа исследуемых групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Длительность заболевания и показатели гликемии пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Стаж СД 2 типа, Me(Q1; Q3), годы	19 (12; 23)	11 (8; 17)	**<0,001**
Возраст начала СД 2 типа, M(SD), годы	53,3 (10,6)	56,5 (8,0)	**0,016**

Минимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3,0 (2,8; 3,4)	6,0 (5,0; 7,0)	**<0,001**
Максимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	12,5 (11,00; 13,80)	13,80 (11,75; 15,25)	**<0,001**
Разница максимального и минимального уровня глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	9,3 (8,1; 11,00)	7,50 (5,88; 9,05)	**<0,001**
Последнее значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,8 (4,6; 7,7)	7,3 (6,1; 8,9)	**<0,001**
HbA1c, M(SD), %	9,0 (2,1)	10,3 (2,5)	**<0,001**
Целевой HbA1c, Me(Q1; Q3), %	8,0 (8,0; 8,0)	7,5 (7,5; 7,5)	**<0,001**
Разность целевого и фактического HbA1c, M(SD), %	1,1 (2,2)	2,8 (2,5)	**<0,001**

Группа пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией характеризовалась достоверно большей продолжительностью СД 2 типа ($p<0,001$) и более ранним возрастом его клинической манифестации ($p=0,016$). Ожидаемо, минимальный уровень глюкозы оказался ниже в группе пациенток с гипогликемией ($p<0,001$). Максимальный показатель гликемии в этой группе также был ниже ($p<0,001$), однако амплитуда колебаний глюкозы – значительнее ($p<0,001$). Это свидетельствует о большей вариабельности гликемического профиля, характерной для гипогликемических эпизодов с последующей компенсаторной гипергликемией. Последнее измерение глюкозы у пациенток с гипогликемией также ниже ($p<0,001$), что согласуется с наличием эпизодов гипогликемии. Уровень HbA1c ниже в группе пациенток с гипогликемией ($p<0,001$), что противоречит ассоциации более низкого HbA1c с лучшим контролем, но может объясняться частыми гипогликемиями. Для пациенток с гипогликемией целевой уровень HbA1c был установлен выше ($p<0,001$), что отражает клиническую стратегию снижения риска гипогликемий путём менее жёсткого контроля гликемии. При этом разность между целевым и достигнутым уровнем HbA1c в этой группе оказалась меньше ($p<0,001$), что свидетельствует о большей близости к поставленным целям, несмотря на изначально более высокий целевой уровень.

Как следует из таблицы 4, ни по одному из антропометрических параметров не было обнаружено статистически значимых различий (p>0,05), что указывает на схожесть представленных характеристик между исследуемыми группами.

Таблица 4 – Антропометрические характеристики пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Рост, Me(Q1; Q3), см	162 (156; 164)	160 (156; 164)	0,218
Масса тела, Me(Q1; Q3), кг	80 (70; 93)	80 (70,5; 90)	0,827
Окружность талии, M(SD), см	101,7 (13,9)	103,8 (12,1)	0,248
Окружность бедер, Me(Q1; Q3), см	110 (101; 119)	108 (102; 115)	0,831
ИМТ, M(SD), кг/м^2	31,3 (5,6)	31,0 (5,6)	0,371

Сравнение параметров биоимпедансного состава тела, представленных в таблице 5, не выявило статистически значимых различий между группами пациенток с гипогликемией и без (p>0,05).

Таблица 5 – Показатели состава тела по результатам биоимпедансометрии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Фазовый угол, Me(Q1; Q3), градусы	5,9 (4,8; 6,4)	5,8 (5,1; 6,3)	0,751
Жировая масса, M(SD), кг	35,0 (12,4)	36,4 (12,0)	0,422
Доля жировой массы, M(SD), %	42,1 (7,9)	43,6 (7,0)	0,171
Тощая масса, Me(Q1; Q3), кг	45,4 (41,5; 48,4)	44,6 (42,4; 47,1)	0,542
Активная клеточная масса, M(SD), кг	23,4 (3,6)	23,5 (3,0)	0,916
Доля активной клеточной массы, Me(Q1; Q3), %	53,1 (46,9; 55,7)	52,6 (49,1; 55,4)	0,743
СММ, Me(Q1; Q3), кг	16,6 (15,4; 19,1)	16,8 (15,5; 18,1)	0,795
Доля СММ, M(SD), %	37,6 (3,4)	37,5 (2,9)	0,863

В таблице 6 отображены характеристики исследуемых групп, полученные в ходе проведения КГО.

Таблица 6 – Сравнение результатов КГО у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	72 (68; 76)	68 (64; 73)	**<0,001**

«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 4)	2 (1; 2)	**<0,001**
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	25 (23; 27)	27 (26; 29)	**<0,001**
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 5)	2 (1; 3)	**<0,001**
Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	24,5 (23,0; 25,5)	25,5 (24,0; 27,0)	**<0,001**
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	95 (90; 100)	100 (95; 100)	**<0,001**
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	7 (6; 8)	8 (7; 8)	**<0,001**
АД систолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	135 (130; 145)	135 (130; 140)	**0,035**
АД диастолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	85 (80; 90)	80 (80; 90)	0,065
ЧСС, Me(Q1; Q3), уд/мин	74 (71; 80)	74 (70; 77)	0,184

Пациентки пожилого и старческого возраста с гипогликемией были статистически значимо старше (p<0,001) и показали более высокий балл по скрининговому опроснику для диагностики СА «Возраст не помеха» (p<0,001). В этой же группе были зафиксированы достоверно более низкие показатели по шкале MMSE (p<0,001), что свидетельствует о снижении когнитивных функций, а более высокие баллы по шкале GDS-15 (p<0,001) – о большей распространенности депрессии. Кроме того, в группе пациенток с гипогликемией выявлены более низкие значения по шкале MNA (p<0,001), указывающие на риск недостаточности питания, а также снижение базовой функциональной активности по индексу Бартел и инструментальной активности по шкале Лоутона (p<0,001 для обоих показателей).

Систолическое АД достоверно выше в группе пациенток с гипогликемией (p=0,035), значимые различия диастолического АД и ЧСС не обнаружены (p>0,05).

Согласно результатам опросника «Возраст не помеха», участницы исследования были распределены в зависимости от наличия и степени выраженности синдрома СА (таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа по наличию СА

Степень выраженности синдрома СА	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Крепкие пациентки, n (%)	40 (43)	82 (76,6)	122 (61)	**<0,001**

Пациентки с преастенией, n (%)	48 (51,6)	25 (23,4)	73 (36,5)	
Пациентки со СА, n (%)	5 (5,4)	0 (0)	5 (2,5)	

Отсутствие синдрома СА выявлено у 76,6% пациенток пожилого и старческого возраста без гипогликемии и у 43% пациенток с гипогликемией. Преастения чаще встречалась у пациенток с гипогликемией (51,6% против 23,4%). Синдром СА не был диагностирован ни у одной пациентки без гипогликемии, в то время как в группе пациенток с гипогликемией его распространенность составила 5,4%. Выявлена статистически значимая ассоциация между наличием синдрома СА и гипогликемии ($p<0,001$).

При оценке состояния когнитивных функций (таблица 8), отсутствие когнитивных нарушений было выявлено у 12,9% пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией и 48,6% пациенток без гипогликемии. Преддементные когнитивные нарушения чаще диагностировались в группе пациенток с гипогликемией (59,1% против 46,7%). Легкая деменция в 7 раз чаще выявлялась у пациенток с гипогликемией (25,8% против 3,7%). Умеренная деменция отмечена у 2,2% пациенток с гипогликемией и у 0,9% пациенток без гипогликемии. Таким образом, была выявлена статистически значимо более высокая встречаемость когнитивного дефицита у пациенток с гипогликемией ($p<0,001$).

Таблица 8 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа согласно когнитивному статусу

Результат по шкале MMSE (баллы)	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Нет когнитивных нарушений (28-30), n (%)	12 (12,9)	52 (48,6)	64 (32)	**<0,001**
Преддементные когнитивные нарушения (24-27), n (%)	55 (59,1)	50 (46,7)	105 (52,5)	
Легкая деменция (20-23), n (%)	24 (25,8)	4 (3,7)	28 (14)	
Умеренная деменция (11-19), n (%)	2 (2,2)	1 (0,9)	3 (1,5)	

При распределении пациенток пожилого и старческого возраста по состоянию эмоционально-психической сферы (таблица 9), отсутствие депрессии было установлено у 86,9% пациенток без гипогликемии и у 68,8% пациенток с гипогликемией. При этом депрессия среди пациенток с гипогликемией встречалась в 2,4 раза чаще, чем у пациенток без гипогликемии (31,2% против 13,1%). У пациенток с гипогликемией была выявлена статистически значимо более высокая встречаемость депрессии (p=0,002).

Таблица 9 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа в зависимости от наличия депрессии

Наличие депрессии по шкале GDS-15 (баллы)	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Депрессия отсутствует (0-4), n (%)	64 (68,8)	93 (86,9)	157 (78,5)	**0,002**
Наличие депрессии (5-15), n (%)	29 (31,2)	14 (13,1)	43 (21,5)	

Анализ статуса питания в исследуемых группах (таблица 10) показал, что нормальное состояние питания было выявлено у 73,1% пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией и 88,8% пациенток без гипогликемии. При этом пациентки с гипогликемией были подвержены риску недостаточности питания в 2,4 раза чаще, чем пациентки без гипогликемии (26,9% против 11,2%). Ни у одной пациентки не был подтвержден синдром мальнутриции. Была выявлена статистически значимая взаимосвязь между риском недостаточного питания и гипогликемией (p=0,004).

Таблица 10 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа согласно статусу питания

Результат по шкале MNA (баллы)	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Нормальный статус питания (более 23,5), n (%)	68 (73,1)	95 (88,8)	163 (81,5)	**0,004**
Риск недостаточности питания (17-23,5), n (%)	25 (26,9)	12 (11,2)	37 (18,5)	

Межгрупповое сравнение статуса базовой функциональной активности (таблица 11) показало, что доля пациенток пожилого и старческого возраста с полной независимостью от посторонней помощи в группе отсутствия гипогликемии была выше (69,2%), чем среди пациенток с гипогликемией (33,3%). В то же время в группе пациенток с гипогликемией преобладала умеренная зависимость (44,1%) и была отмечена выраженная зависимость (3,2%). Обнаружена статистически значимая связь между снижением функционального статуса и риском гипогликемии ($p<0,001$).

Таблица 11 – Категории базовой функциональной активности пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Индекс Бартел (баллы)	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Полная независимость от посторонней помощи (100), n (%)	31 (33,3)	74 (69,2)	105 (52,5)	**<0,001**
Легкая зависимость от посторонней помощи (95), n (%)	18 (19,4)	18 (16,8)	36 (18)	
Умеренная зависимость от посторонней помощи (65-90), n (%)	41 (44,1)	15 (14)	56 (28)	
Выраженная зависимость от посторонней помощи (25-60), n (%)	3 (3,2)	0 (0)	3 (1,5)	

В таблице 12 представлены значения диагностических параметров саркопении, согласно EWGSOP2, у пациенток в исследуемых группах.

Таблица 12 – Критерии диагностики саркопении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула, Me(Q1; Q3), сек	19,2 (15,8; 23,7)	15,2 (13,1; 17,35)	**<0,001 (1)**
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	15,76 (4,6)	17,5 (4,8)	**0,009 (2)**
Индекс АСММ, Me(Q1; Q3), кг/м^2	6,66 (6,21; 7,27)	6,68 (6,28; 7,36)	0,636 (1)
Скорость ходьбы, Me(Q1; Q3), м/с	0,6 (0,5; 0,68)	0,71 (0,65; 0,82)	**<0,001 (1)**
Количество пациентов с силой мышц ниже точки разделения, n (%)	51 (54,8)	36 (33,6)	**0,003 (3)**

Количество пациентов с массой мышц ниже точки разделения, n (%)	4 (4,3)	3 (2,8)	0,707 (4)
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	90 (96,8)	79 (73,8)	**<0,001 (4)**

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – критерий χ^2, 4 – точный критерий Фишера

Показатели кистевой динамометрии в группе пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией были достоверно ниже (p=0,009), а время выполнения теста 5-кратного подъема со стула – значимо больше (p<0,001). Также у пациенток с гипогликемией было отмечено значимое снижение скорости ходьбы (p<0,001). Встречаемость снижения мышечной силы (p=0,003) и функции (p<0,001) была достоверно выше в группе пациенток с гипогликемией. При этом не обнаружены значимые различия по индексу АСММ (p=0,636). Встречаемость снижения массы скелетных мышц также была сопоставима между группами (p=0,707).

Таким образом, саркопения отсутствовала у 45,2% пациенток с гипогликемий и 64,5% пациенток без гипогликемии (таблица 13). Вероятная саркопения чаще встречалась в группе пациенток с гипогликемией (50,5% против 32,7%). Подтвержденная саркопения была выявлена лишь у 1,9% пациенток без гипогликемии, в то время как среди пациенток с гипогликемией распространенность тяжелой саркопении была выше (4,3% против 0,9%). Была обнаружена значимая взаимосвязь между событиями гипогликемии и степенью выраженности саркопении (p=0,011).

Таблица 13 – Распространенность и градация тяжести саркопении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Наличие и выраженность саркопении	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Саркопения отсутствует, n (%)	42 (45,2)	69 (64,5)	111 (55,5)	**0,011**
Вероятная саркопения, n (%)	47 (50,5)	35 (32,7)	82 (41)	
Подтвержденная саркопения, n (%)	0 (0)	2 (1,9)	2 (1)	
Тяжелая саркопения, n (%)	4 (4,3)	1 (0,9)	5 (2,5)	

При анализе показателей общего анализа крови (таблица 14) было выявлено, что у пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией достоверно ниже количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрит (p<0,001 для всех показателей). При этом отсутствуют статистически значимые различия в среднем объеме эритроцитов (p=0,317). Количество лейкоцитов (p=0,592) и тромбоцитов (p=0,712), а также и СОЭ (p=0,477) достоверно не различались между исследуемыми группами.

Таблица 14 – Сравнение показателей общего анализа крови у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Эритроциты, M(SD), 10^{12}/л	4,14 (0,56)	4,47 (0,49)	**<0,001**
Средний объем эритроцитов, Me(Q1; Q3), фл	87,8 (84,7; 91,3)	86,5 (84,15; 91,55)	0,317
Гемоглобин, M(SD), г/л	124,49 (16,20)	133, 29 (15,02)	**<0,001**
Гематокрит, M(SD), %	36,29 (4,76)	38,7 (4,32)	**<0,001**
Лейкоциты, M(SD), 10^9/л	7,36 (1,93)	7,22 (1,90)	0,592
Тромбоциты, Me(Q1; Q3), 10^9/л	199,0 (172,3; 234,5)	199,2 (169,0; 235,3)	0,712
СОЭ, Me(Q1; Q3), мм/ч	16,0 (10,0; 20,0)	15,0 (10,0; 20,0)	0,477

При сравнении параметров биохимического анализа крови, представленных в таблице 15, у пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией статистически значимо выше уровень креатинина сыворотки крови (p<0,001) и, соответственно, ниже СКФ (p<0,001). Также среди пациенток с гипогликемией достоверно более низкая концентрация триглицеридов (p=0,001) и общего билирубина (p=0,010). Не обнаружены значимые различия по следующим показателям: общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, общий белок, АЛАТ, АСАТ (p>0,05).

Таблица 15 – Сравнение показателей биохимического анализа крови у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	p-значение
Креатинин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	94,0 (85,0; 109,1)	77,0 (67,7; 85,0)	**<0,001**
СКФ по формуле CKD-EPI, M(SD), мл/мин/1,73м^2	55,58 (13,75)	74,05 (14,20)	**<0,001**

Общий белок, Me(Q1; Q3), г/л	67,5 (64,4; 70,3)	68,0 (64,9; 71,95)	0,078
Общий холестерин, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,0 (4,2; 6,5)	5,5 (4,6; 6,8)	0,164
ЛПВП, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,616
ЛПНП, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3,1 (2,6; 4,2)	3,7 (2,9; 4,5)	0,105
Триглицериды, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,7 (1,2; 2,1)	1,9 (1,5; 2,7)	**0,001**
Общий билирубин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	10,3 (8,3; 12,2)	11,1 (9,7; 14,35)	**0,010**
АЛАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	18,7 (14,4; 27,9)	21,0 (13,9; 31,2)	0,369
АСАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	21,4 (18,3; 29,8)	21,0 (17,8; 27,8)	0,569

На основании выявленных достоверных различий между исследуемыми группами по уровню креатинина сыворотки крови и СКФ было проанализировано распределение пациенток по стадиям ХБП (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа по стадиям ХБП

Стадия ХБП (СКФ, мл/мин/1,73м^2)	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
С1 (90 и более), n (%)	1 (1,1)	19 (17,8)	20 (10)	**<0,001**
С2 (60-89), n (%)	32 (34,4)	69 (64,5)	101 (50,5)	
С3а (45-59), n (%)	36 (38,7)	18 (16,8)	54 (27)	
С3б (30-44), n (%)	24 (25,8)	1 (0,9)	25 (12,5)	

Результаты демонстрируют обратную зависимость между наличием гипогликемии и сохранной функцией почек: нормальная СКФ (стадия С1) встречалась в 16 раз чаще у пациенток без гипогликемии (17,8% против 1,1%). Стадия С2 также преобладала в группе без гипогликемии (в 1,9 раза; 64,5% против 34,4%). Напротив, более выраженное снижение СКФ превалировало в группе пациенток с гипогликемией: стадия С3а – в 2,3 раза (38,7% против 16,8%), а стадия С3б – в 29 раз (25,8% против 0,9%). Пациентки со стадией С4 выявлены не были, а пациентки с терминальной стадией ХБП (С5) не включались в исследование. В распределении стадий между группами выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$), что подтверждает связь гипогликемии с нарушением функции почек.

При анализе применяемых схем сахароснижающей терапии выявлены статистически значимые различия: в группе с гипогликемией достоверно чаще

использовалась интенсивная инсулинотерапия (68,8% против 30,9%, p<0,001), тогда как среди пациенток без гипогликемии преобладало лечение только пероральными препаратами (49,5% против 21,5%, p<0,001). Различия в частоте назначения комбинации базального инсулина с пероральными средствами оказались статистически не значимы (p=0,073).

Однако подобное разделение на схемы терапии является достаточно обобщенным, поскольку пероральные сахароснижающие препараты представлены множеством классов с различными механизмами действия. В связи с этим дальнейший анализ проводился не на уровне схем (которые могут иметь большое количество комбинаций), а в разрезе конкретных классов сахароснижающих препаратов (таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа по принимаемым сахароснижающим препаратам

Класс сахароснижающих препаратов	Пациентки с гипогликемией (n=93)	Пациентки без гипогликемии (n=107)	Всего (n=200)	p-значение
Базальный инсулин, n (%)	63 (67,7)	48 (44,9)	111 (55,5)	**0,001 (1)**
Болюсный инсулин, n (%)	58 (62,4)	28 (26,6)	86 (43)	**<0,001 (1)**
Готовые смеси инсулинов, n (%)	10 (10,8)	6 (5,6)	16 (8)	0,282 (2)
ПСМ, n (%)	29 (31,2)	59 (55,1)	88 (44)	**0,001 (1)**
Метформин, n (%)	34 (36,6)	71 (66,4)	105 (52,5)	**<0,001 (1)**
иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1, n (%)	11 (11,8)	30 (28)	41 (20,5)	**0,005 (1)**

1 – критерий χ^2, 2 – критерий χ^2 с поправкой на непрерывность

Базальный инсулин (средней продолжительности действия или длительного действия) чаще применялся в группе пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией (67,7% против 44,9%; p=0,001), также в данной группе значимо преобладало назначение болюсного инсулина, включающего препараты инсулина короткого и ультракороткого действия (62,4% против 26,6%; p<0,001). ПСМ реже использовались в группе пациенток с гипогликемией (31,2% против 55,1%; p=0,001). Метформин статистически значимо реже назначался пациенткам с гипогликемией (36,6% против 66,4%; p<0,001). Современные сахароснижающие препараты (иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1) реже применялись пациентками с

гипогликемией (11,8% против 28%; p=0,005). Не обнаружены значимые различия в использовании готовых смесей инсулинов (p=0,282), что может быть связано с небольшой частотой их назначения.

В качестве количественного маркера гипогликемии использовался минимальный уровень глюкозы, по которому между группами были выявлены достоверные различия. У пациенток с гипогликемией данный показатель составлял менее 3,9 ммоль/л, тогда как в группе без гипогликемии его значения были выше. В исследовании проанализированы корреляционные связи между минимальным уровнем глюкозы за последний год и клиническими характеристиками пациенток.

Из показателей, представленных в таблице 18, обнаружена значимая обратная корреляция минимального уровня глюкозы с возрастом (rho=-0,266; p<0,001) и длительностью СД 2 типа (rho=-0,365; p<0,001), а также прямая корреляция с возрастом начала заболевания (rho=0,151; p=0,033). В группе пациенток без гипогликемии выявлена значимая прямая корреляция между минимальным значением гликемии и систолическим АД (rho=0,197; p=0,042).

Таблица 18 – Корреляция минимального уровня гликемии с клинико-анамнестическими данными пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)		Пациентки без гипогликемии (n=107)		Всего (n=200)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Возраст	-0,049	0,640	-0,056	0,566	-0,266	**<0,001**
Стаж СД 2 типа	-0,027	0,797	-0,060	0,541	-0,365	**<0,001**
Возраст начала СД 2 типа	0,003	0,976	0,034	0,730	0,151	**0,033**
АД систолическое	-0,107	0,308	0,197	**0,042**	-0,093	0,189
АД диастолическое	-0,089	0,396	0,169	0,082	-0,081	0,257
ЧСС	-0,176	0,092	0,088	0,369	-0,095	0,181

Был выявлен ряд корреляционных связей минимального уровня глюкозы с антропометрическими характеристиками и результатами биоимпедансного анализа (таблица 19). В общей выборке установлена прямая корреляция минимального значения гликемии и окружности талии (rho=0,139; p=0,049). В

группе пациенток пожилого и старческого возраста без гипогликемии также выявлена корреляция данного показателя с массой тела (rho=0,279; p=0,004), окружностью талии (rho=0,208; p=0,031), окружностью бедер (rho=0,259; p=0,007), ИМТ (rho=0,249; p=0,010), жировой массой (rho=0,273; p=0,004), долей жировой массы (rho=0,251; p=0,009) и индексом АСММ (rho=0,217; p=0,025).

Таблица 19 – Корреляция минимального уровня гликемии с показателями антропометрии и биоимпедансометрии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)		Пациентки без гипогликемии (n=107)		Всего (n=200)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Рост	-0,004	0,967	0,101	0,299	-0,047	0,513
Масса тела	0,014	0,892	0,279	**0,004**	0,094	0,186
Окружность талии	0,027	0,796	0,208	**0,031**	0,139	**0,049**
Окружность бедер	0,028	0,791	0,259	**0,007**	0,067	0,346
ИМТ	-0,008	0,937	0,249	**0,010**	0,112	0,113
Фазовый угол	-0,083	0,937	-0,044	0,654	-0,010	0,885
Жировая масса	-0,024	0,819	0,273	**0,004**	0,113	0,110
Доля жировой массы	-0,065	0,533	0,251	**0,009**	0,124	0,081
Тощая масса	0,121	0,249	0,177	0,068	0,040	0,569
Активная клеточная масса АКМ	-0,065	0,534	0,144	0,139	0,039	0,586
Доля активной клеточной массы	-0,084	0,423	-0,045	0,647	-0,009	0,895
СММ	0,116	0,269	0,085	0,382	0,035	0,620
Доля СММ	0,074	0,483	-0,054	0,582	-0,016	0,821
Индекс АСММ	0,001	0,994	0,217	**0,025**	0,087	0,221

Была изучена корреляция минимального уровня гликемии с результатами КГО и функциональных тестов (таблица 20).

Таблица 20 – Корреляция минимального уровня глюкозы с данными КГО и функциональных тестов у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)		Пациентки без гипогликемии (n=107)		Всего (n=200)	
	rho	p	rho	p	rho	p
«Возраст не помеха»	-0,160	0,125	-0,082	0,404	-0,447	**<0,001**
Балл по шкале MMSE	0,212	**0,041**	0,186	0,056	0,471	**<0,001**
Результат по шкале GDS-15	-0,186	0,075	0,036	0,709	-0,358	**<0,001**
Результат по шкале	0,120	0,253	-0,001	0,992	0,303	**<0,001**

MNA						
Индекс Бартел	0,145	0,166	0,056	0,565	0,385	**<0,001**
Результат по шкале Лоутона	0,034	0,744	-0,017	0,858	0,271	**<0,001**
Скорость ходьбы	0,057	0,584	0,021	0,827	0,373	**<0,001**
Тест 5-кратного подъема со стула	-0,049	0,642	0,038	0,694	-0,346	**<0,001**
Динамометрия кистевая	-0,095	0,365	0,022	0,818	0,159	**0,024**

В общей выборке пациенток установлена значимая обратная корреляция минимального уровня гликемии с баллом по опроснику «Возраст не помеха» (rho=-0,447; p<0,001), результатом по шкале GDS-15 (rho=-0,358; p<0,001) и со временем, затраченным на выполнение теста 5-кратного подъема со стула (rho=-0,346; p<0,001). Также выявлена прямая корреляция с баллом по шкале MMSE (rho=0,471; p<0,001), результатом MNA (rho=0,303; p<0,001), индексом Бартел (rho=0,385; p<0,001), результатом по шкале Лоутона (rho=0,271; p<0,001), скоростью ходьбы (rho=0,373; p<0,001) и показателем кистевой динамометрии (rho=0,159; p=0,024). Обращает на себя внимание выявленная корреляция минимального значения глюкозы и результата по шкале MMSE в группе пациенток с гипогликемией (rho=0,212; p=0,041).

Корреляционные взаимосвязи минимального уровня гликемии с показателями лабораторного обследования представлены в таблице 21. Была обнаружена корреляционная связь минимального уровня гликемии и следующих лабораторных показателей в общей выборке пациенток: количество эритроцитов (rho=0,325; p<0,001), концентрация гемоглобина (rho=0,275; p<0,001), гематокрит (rho=0,283; p<0,001), HbA1c (rho=0,392; p<0,001), креатинин (rho=-0,470; p<0,001), СКФ (rho=0,493; p<0,001), общий белок (rho=0,233; p=0,001), ЛПНП (rho=0,155; p=0,028), триглицериды (rho=0,317; p<0,001), общий билирубин (rho=0,180; p=0,011) и АЛАТ (rho=0,142; p=0,045).

Таблица 21 – Корреляция минимального уровня глюкозы с лабораторными показателями у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=93)		Пациентки без гипогликемии (n=107)		Всего (n=200)	
	rho	p	rho	p	rho	p

Эритроциты	0,120	0,253	0,208	**0,032**	0,325	**<0,001**
Средний объем эритроцитов	0,168	0,108	-0,195	**0,045**	-0,080	0,260
Гемоглобин	0,171	0,100	0,041	0,676	0,275	**<0,001**
Гематокрит	0,201	0,053	0,098	0,314	0,283	**<0,001**
Лейкоциты	-0,051	0,628	0,180	0,063	0,014	0,842
Тромбоциты	0,042	0,687	-0,160	0,100	-0,061	0,390
СОЭ	-0,106	0,310	0,087	0,371	-0,039	0,582
HbA1c	0,273	**0,008**	0,402	**<0,001**	0,392	**<0,001**
Креатинин	0,015	0,883	-0,019	0,842	-0,470	**<0,001**
СКФ	-0,010	0,928	0,035	0,724	0,493	**<0,001**
Общий белок	0,220	**0,034**	0,273	**0,004**	0,233	**0,001**
Общий холестерин	0,018	0,867	0,149	0,125	0,134	0,058
ЛПВП	-0,032	0,761	-0,013	0,892	-0,043	0,541
ЛПНП	-0,006	0,953	0,190	0,050	0,155	**0,028**
Триглицериды	0,224	**0,031**	0,245	**0,011**	0,317	**<0,001**
Общий билирубин	0,127	0,224	0,001	0,999	0,180	**0,011**
АЛАТ	-0,019	0,860	0,307	**0,001**	0,142	**0,045**
АСАТ	-0,016	0,877	0,301	**0,002**	0,050	0,481

Среди пациенток с гипогликемией выявлена значимая корреляция минимального значения гликемии с HbA1c (rho=0,273; p=0,008), уровнем общего белка (rho=0,220; p=0,034) и концентрацией триглицеридов (rho=0,224; p=0,031). В группе пациенток без гипогликемии данный показатель коррелировал с эритроцитами (rho=0,208; p=0,032) и средним объемом эритроцитов (rho=-0,195; p=0,045), HbA1c (rho=0,402; p<0,001), уровнем общего белка (rho=0,273; p=0,004) и триглицеридов (rho=0,245; p=0,011), АЛАТ (rho=0,307; p=0,001) и АСАТ (rho=0,301; p=0,002).

Для построения математических моделей риска гипогликемии был проведен анализ корреляций между потенциальными предикторами с целью выявления мультиколлинеарности, которая может снизить качество модели. Значение rho>0,8 считалось критерием наличия мультиколлинеарности между показателями.

В таблице 22 представлены корреляционные взаимодействия возраста пациенток, продолжительности СД 2 типа с показателями функционального и когнитивного статуса, состояния питания и эмоциональной сферы, которые исследовались в процессе КГО.

Таблица 22 – Корреляция возраста и длительности СД 2 типа с результатами КГО у пациенток пожилого и старческого возраста

		Возраст	Стаж СД 2 типа	«Возраст не помеха»	Шкала MNA	Шкала MMSE	Шкала GDS-15	Шкала Лоутона	Индекс Бартел
Возраст	rho	1,000	0,159	0,322	-0,282	-0,402	0,215	-0,370	-0,389
	p		**0,025**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**0,002**	**<0,001**	**<0,001**
Стаж СД 2 типа	rho	0,159	1,000	0,253	-0,062	-0,055	0,103	-0,089	-0,136
	p	**0,025**		**<0,001**	0,387	0,438	0,149	0,210	0,055
«Возраст не помеха»	rho	0,322	0,253	1,000	-0,523	-0,539	0,646	-0,441	-0,630
	p	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Шкала MNA	rho	-0,282	-0,062	-0,523	1,000	0,454	-0,588	0,413	0,491
	p	**<0,001**	0,387	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Шкала MMSE	rho	-0,402	-0,055	-0,539	0,454	1,000	-0,582	0,545	0,641
	p	**<0,001**	0,438	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Шкала GDS-15	rho	0,215	0,103	0,646	-0,588	-0,582	1,000	-0,571	-0,693
	p	**0,002**	0,149	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**	**<0,001**
Шкала Лоутона	rho	-0,370	-0,089	-0,441	0,413	0,545	-0,571	1,000	0,622
	p	**<0,001**	0,210	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**		**<0,001**
Индекс Бартел	rho	-0,389	-0,136	-0,630	0,491	0,641	-0,693	0,622	1,000
	p	**<0,001**	0,055	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	

Обнаружена прямая корреляция возраста пациенток пожилого и старческого возраста с длительностью СД 2 типа (rho=0,159; p=0,025), баллом по опроснику «Возраст не помеха» (rho=0,322; p<0,001), шкалой GDS-15 (rho=0,215; p=0,002), а также обратная корреляция с результатом по шкале MNA (rho=-0,282; p<0,001), шкалой MMSE (rho=-0,402; p<0,001), шкалой Лоутона (rho=-0,370; p<0,001) и индексом Бартел (rho=-0,389; p<0,001). Продолжительность СД 2 типа значимо коррелировала с результатом опросника «Возраст не помеха» (rho=0,253; p<0,001). В свою очередь, обнаружена корреляция итогового балла по данному опроснику со шкалой MNA (rho=-0,523; p<0,001), шкалой MMSE (rho=-0,539; p<0,001), шкалой GDS-15 (rho=0,646; p<0,001), шкалой Лоутона (rho=-0,441; p<0,001) и индексом Бартел (rho=-0,630; p<0,001). Также обнаружены значимые корреляции между результатами шкалы MNA, шкалы MMSE, шкалы GDS-15, шкалы Лоутона и индекса Бартел (p<0,001 для всех взаимосвязей).

Корреляция возраста пациенток и продолжительности СД 2 типа с функциональными параметрами представлена в таблице 23. Была выявлена

корреляция возраста со снижением скорости ходьбы (rho=-0,293; p<0,001) и показателя кистевой динамометрии (rho=-0,326; p<0,001), увеличением времени выполнения теста 5-кратного подъема со стула (rho=0,389; p<0,001). Скорость ходьбы значимо коррелировала с результатом теста 5-кратного подъема со стула (rho=-0,678; p<0,001) и кистевой динамометрией (rho=0,400; p<0,001). Время, затраченное на выполнение теста 5-кратного подъема со стула отрицательно коррелировало с кистевой динамометрией (rho=-0,444; p<0,001). Мультиколлинеарность между исследованными показателями не была обнаружена.

Таблица 23 – Корреляция возраста и длительности СД 2 типа с результатами функциональных тестов у пациенток пожилого и старческого возраста

		Возраст	Стаж СД 2 типа	Скорость ходьбы	Тест 5-кратного подъема со стула	Динамометрия кистевая
Возраст	rho	1,000	0,159	-0,293	0,389	-0,326
	p		**0,025**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
Стаж СД 2 типа	rho	0,159	1,000	-0,135	0,096	-0,086
	p	**0,025**		0,057	0,178	0,223
Скорость ходьбы	rho	-0,293	-0,135	1,000	-0,678	0,400
	p	**<0,001**	0,057		**<0,001**	**<0,001**
Тест 5-кратного подъема со стула	rho	0,389	0,096	-0,678	1,000	-0,444
	p	**<0,001**	0.178	**<0,001**		**<0,001**
Динамометрия кистевая	rho	-0,326	-0,086	0,400	-0,444	1,000
	p	**<0,001**	0,223	**<0,001**	**<0,001**	

Заключение к подглаве 3.1.

Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных показал, что пациентки старческого возраста с СД 2 типа имеют в 1,87 раз более высокий риск гипогликемии по сравнению с пациентками пожилого возраста. У пациенток с эпизодами гипогликемии отмечена статистически значимо большая длительность СД 2 типа (p<0,001) и более ранний дебют заболевания (p=0,016).

Антропометрические характеристики и показатели композиционного состава тела достоверно не различались между группами. При этом в группе пациенток

пожилого и старческого возраста с гипогликемией обнаружена достоверно сниженная сила в верхних и нижних конечностях (p=0,009 и p<0,001, соответственно) и меньшая скорость ходьбы (p<0,001). Среди пациенток с гипогликемий чаще диагностировалась вероятная и тяжелая саркопения (p=0,011).

По результатам КГО пациентки с гипогликемией значимо отличались сниженным когнитивным статусом, худшим состоянием питания, сниженной повседневной и инструментальной функциональной активностью (p<0,001 для всех показателей). У пациенток с гипогликемией достоверно чаще отмечались признаки депрессии (p<0,001). В группе пациенток с гипогликемией выше балл по опроснику «Возраст не помеха» и, следовательно, выше распространенность преастении и синдрома СА по сравнению с пациентками без гипогликемии в анамнезе (p<0,001).

Также проведенный анализ показал статистически значимое снижение ряда лабораторных параметров у пациенток с гипогликемией. В эту группу нарушений вошли показатели общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, гематокрит; p<0,001 для всех), СКФ (p<0,001), уровень триглицеридов (p=0,001) и общего билирубина (p=0,011).

В группе пациенток с гипогликемией достоверно чаще применялись базальный (p=0,001) и болюсный инсулины (p<0,001) – препараты с наиболее выраженным сахароснижающим эффектом. Реже использовались метформин (p<0,001) и препараты классов иНГЛТ-2, и ДПП-4 и аГПП-1 (p=0,005), характеризующиеся глюкозозависимым механизмом действия и низким риском гипогликемии. Парадоксально пациенткам с гипогликемией достоверно чаще назначались ПСМ (p=0,001).

3.2. Характеристика пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

В настоящем исследовании приняли участие 153 пациентки пожилого возраста с СД 2 типа. Гипогликемия была зафиксирована у 59 (38,6%) из них, в то время как у оставшихся 94 (61,4%) пациенток эпизодов гипогликемии зарегистрировано

не было. В таблице 24 представлены анамнестические данные и показатели углеводного обмена у пациенток пожилого возраста.

Таблица 24 – Стаж СД 2 типа и показатели гликемии у пациенток пожилого возраста

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Стаж СД 2 типа, Me(Q1; Q3), годы	19 (15; 24)	11 (8; 16,75)	**<0,001**
Возраст начала СД 2 типа, M(SD), годы	48,85 (8,6)	55,3 (7)	**<0,001**
Минимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3,0 (2,9; 3,5)	6,0 (5,0; 7,0)	**<0,001**
Максимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	12,7 (11,5; 14,04)	13,9 (12,4; 15,3)	**0,010**
Разница максимального и минимального уровня глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	9,8 (8,60; 11,15)	7,5 (6,04; 9,23)	**<0,001**
Последнее значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,8 (4,65; 7,75)	7,45 (6,05; 9)	**<0,001**
HbA1c, M(SD), %	9,41 (2,1)	10,5 (2,5)	**0,007**
Целевой HbA1c, Me(Q1; Q3), %	8,0 (8,0; 8,0)	7,5 (7,5; 7,5)	**<0,001**
Разность целевого и фактического HbA1c, M(SD), %	1,53 (2,1)	2,91 (2,5)	**0,001**

У пациенток пожилого возраста с гипогликемией была выявлена достоверно большая продолжительность СД 2 типа и более ранний возраст его дебюта ($p<0,001$ для обоих показателей). Анализ показателей метаболизма глюкозы продемонстрировал следующие статистически значимые различия у пациенток с гипогликемией: более низкие значения максимального ($p=0,010$), минимального ($p<0,001$) и последнего ($p<0,001$) показателей гликемии; повышенная вариабельность гликемии ($p<0,001$); более высокий целевой уровень HbA1c ($p<0,001$); более низкий достигнутый уровень HbA1c ($p=0,007$); меньшая разность между целевым и фактическим уровнем HbA1c ($p=0,001$).

Статистически значимые различия в антропометрических показателях между пациентками пожилого возраста с гипогликемией и без гипогликемии выявлены не были (таблица 25).

Таблица 25 – Антропометрические показатели пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Рост, Me(Q1; Q3), см	162 (158; 165)	160 (156; 164)	0,068
Масса тела, M(SD), кг	83 (17,2)	82,7 (15,3)	0,9
Окружность талии, M(SD), см	103,15 (14,6)	104,15 (12,15)	0,649
Окружность бедер, Me(Q1; Q3), см	110 (101; 123)	109 (103,25; 116,75)	0,308
ИМТ, M(SD), кг/м^2	32 (5,7)	32,5 (5,7)	0,591

Также не было установлено статистически достоверных различий в показателях композиционного состава тела, оцененных методом биоимпедансного анализа, между группами пациенток пожилого возраста с гипогликемией и без (таблица 26).

Таблица 26 – Показатели состава тела по результатам биоимпедансометрии у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Фазовый угол, Me(Q1; Q3), градусы	6,0 (4,8; 6,4)	5,7 (5,1; 6,3)	0,647
Жировая масса, M(SD), кг	36,35 (13,1)	37,2 (12,3)	0,683
Доля жировой массы, M(SD), %	42,5 (8,04)	43,9 (7,14)	0,274
Тощая масса, Me(Q1; Q3), кг	46 (42,9; 49,9)	44,9 (42,7; 47,2)	0,252
Активная клеточная масса АКМ, M(SD), кг	24,1 (3,6)	23,6 (3,0)	0,357
Доля активной клеточной массы, Me(Q1; Q3), %	54 (47,1; 55,8)	52,5 (48,7; 55,3)	0,653
СММ, Me(Q1; Q3), кг	17 (16,2; 20)	17 (15,7; 18,4)	0,264
Доля СММ, M(SD), %	38,4 (3,3)	37,76 (2,8)	0,209

В таблице 27 представлена сравнительная характеристика результатов КГО у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа с гипогликемией и без.

Таблица 27 – Результаты КГО у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	69 (65; 72)	67 (63; 71)	0,079
«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 3)	1 (1; 2)	**<0,001**
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	26 (24; 27)	28 (27; 29)	**<0,001**
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 5)	2 (1; 3)	**<0,001**

Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	24,5 (24,0; 25,5)	26 (24,5; 27,0)	**<0,001**
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	95 (90; 100)	100 (100; 100)	**<0,001**
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	8 (7; 8)	8 (8; 8)	**<0,001**
АД систолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	135 (130; 145)	131 (130; 140)	**0,049**
АД диастолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	85 (80; 90)	80 (80; 90)	0,224
ЧСС, Me(Q1; Q3), уд/мин	72 (70; 80)	74 (70; 77)	0,402

Между исследуемыми группами отсутствовали достоверные различия по возрасту (p=0,079). В группе пациенток пожилого возраста с гипогликемией были обнаружены статистически значимые различия по ряду параметров КГО. В частности, у этих пациенток отмечались: более высокие баллы по опроснику «Возраст не помеха» и шкале GDS-15; более низкие показатели по шкалам MMSE и MNA; сниженные значения индекса Бартел и шкалы Лоутона (p<0,001 для всех показателей). Систолическое АД было достоверно выше у пациенток с гипогликемией (p=0,049), в то время как диастолическое АД (p=0,224) и ЧСС (p=0,402) значимо не различались.

На основании результатов опросника «Возраст не помеха» участницы исследования были распределены на группы в зависимости от наличия и степени выраженности синдрома СА, как показано в таблице 28.

Таблица 28 – Распределение пациенток пожилого возраста с СД 2 типа по наличию СА

Степень выраженности синдрома СА	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	Всего (n=153)	p-значение
Крепкие пациентки, n (%)	29 (49,15)	75 (79,8)	104 (68)	**<0,001**
Пациентки с преастенией, n (%)	28 (47,45)	19 (20,2)	47 (30,7)	
Пациентки с синдромом СА, n (%)	2 (3,4)	0 (0)	2 (1,3)	

Отсутствие синдрома СА было выявлено у 79,8% пациенток пожилого возраста без гипогликемии и у 49,15% пациенток с гипогликемией. Преастения в 2,4 раза чаще встречалась среди пациенток с гипогликемией (47,45% против 20,2% в группе без гипогликемии). Синдром СА не был диагностирован ни у одной

пациентки без гипогликемии, в то время как в группе пациенток с гипогликемией его распространенность составила 3,4%. Статистический анализ выявил значимую ассоциацию между наличием синдрома СА и гипогликемией у пожилых пациенток с СД 2 типа (p<0,001).

В таблице 29 представлены диагностические критерии саркопении, а также количество пациенток в исследуемых группах с снижением силы, массы и функции скелетных мышц диагностической точки разделения.

Таблица 29 – Критерии диагностики саркопении у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула, Me(Q1; Q3), сек	17,2 (15,4; 21)	14,7 (12,8; 17,2)	**<0,001 (1)**
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	16,62 (4,57)	17,95 (4,65)	0,084 (2)
Индекс АСММ, M(SD), кг/м^2	6,91 (0,79)	6,85 (0,73)	0,682 (2)
Скорость ходьбы, Me(Q1; Q3), м/с	0,6 (0,5; 0,7)	0,7 (0,6; 0,8)	**<0,001 (1)**
Количество пациентов с силой мышц ниже точки разделения, n (%)	30 (50,8)	27 (28,7)	**0,006 (3)**
Количество пациентов с массой мышц ниже точки разделения, n (%)	2 (3,4)	3 (3,2)	1,000 (4)
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	56 (94,9)	67 (71,3)	**<0,001 (4)**

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – критерий χ^2, 4 – точный критерий Фишера

Показатели кистевой динамометрии между группами пациенток пожилого возраста с гипогликемией и без нее статистически значимо не отличались (p=0,084). Однако время выполнения теста 5-кратного подъема со стула было достоверно больше в группе с гипогликемией (p<0,001). Также у пациенток с гипогликемией было отмечено статистически значимое снижение скорости ходьбы (p<0,001). Не было выявлено значимых различий по индексу АСММ (p=0,682).

Распространенность снижения мышечной силы (p=0,006) и функции мышц (p<0,001) была достоверно выше в группе пациенток пожилого возраста с гипогликемией. Распространенность снижения массы скелетных мышц была сопоставима между группами (p=1,0).

Саркопения отсутствовала у 49,15% пожилых пациенток с гипогликемией и 69,1% пациенток без гипогликемии (таблица 30). Вероятная саркопения чаще встречалась в группе пациенток с гипогликемией (47,45% против 27,7%). Подтвержденная саркопения была выявлена только у 2,1% пациенток без гипогликемии. Тяжелая саркопения была диагностирована у 3,4% пациенток с гипогликемией и 1,1% пациенток без гипогликемии. Статистический анализ выявил значимую взаимосвязь между наличием гипогликемии и степенью выраженности саркопении (p=0,034) у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа.

Таблица 30 – Распространенность и градация тяжести саркопении у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Наличие и выраженность саркопении	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	Всего (n=153)	p-значение
Саркопения отсутствует, n (%)	29 (49,15)	65 (69,1)	94 (61,4)	**0,034**
Вероятная саркопения, n (%)	28 (47,45)	26 (27,7)	54 (35,3)	
Подтвержденная саркопения, n (%)	0 (0)	2 (2,1)	2 (1,3)	
Тяжелая саркопения, n (%)	2 (3,4)	1 (1,1)	3 (2,0)	

Сравнение показателей общего анализа крови между исследуемыми группами представлено в таблице 31. У пациенток с гипогликемией были выявлены достоверно более низкие показатели эритроцитов и гемоглобина (p<0,001 для обоих параметров), а также сниженный гематокрит (p=0,001). Статистически значимых различий по среднему объему эритроцитов, уровню лейкоцитов и тромбоцитов, а также по СОЭ между группами обнаружено не было (все p>0,05).

Таблица 31 – Сравнение показателей общего анализа крови у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Эритроциты, M(SD), 10^{12}/л	4,1 (0,6)	4,5 (0,48)	**<0,001**
Средний объем эритроцитов, Me(Q1; Q3), фл	87,9 (85; 90,8)	86,6 (84,2; 91,2)	0,326
Гемоглобин, M(SD), г/л	124 (17,6)	134 (15,2)	**<0,001**
Гематокрит, M(SD), %	36,3 (5,2)	39,0 (4,3)	**0,001**

Лейкоциты, M(SD), 10^9/л	7,26 (1,86)	7,25 (1,94)	0,989
Тромбоциты, Me(Q1; Q3), 10^9/л	207 (186,9; 242,9)	197,9 (168,9; 236,9)	0,094
СОЭ, Me(Q1; Q3), мм/ч	16,0 (10,0; 20,0)	15,0 (10,0; 20,0)	0,534

Сравнение параметров биохимического анализа крови, приведенных в таблице 32, показало, что у пациенток пожилого возраста с гипогликемией статистически значимо выше уровень креатинина сыворотки крови и ниже СКФ (p<0,001 для обоих показателей). Также в этой группе зафиксирована значимо более низкая концентрация триглицеридов (p=0,006) и общего билирубина (p=0,029). Достоверных различий по следующим показателям выявлено не было: общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, общий белок, АЛАТ, АСАТ (p>0,05 для всех).

Таблица 32 – Сравнение показателей биохимического анализа крови у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	p-значение
Креатинин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	91,5 (85,5; 104)	75,5 (66,7; 83,8)	**<0,001**
СКФ по формуле CKD-EPI, M(SD), мл/мин/1,73м²	57,7 (14,5)	75,5 (14,1)	**<0,001**
Общий белок, M(SD), г/л	68,1 (4,1)	68,8 (5,8)	0,429
Общий холестерин, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,3 (4,4; 6,6)	5,5 (4,6; 6,8)	0,819
ЛПВП, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,3 (1,1; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)	0,304
ЛПНП, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3,4 (2,8; 4,3)	3,6 (2,9; 4,5)	0,588
Триглицериды, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,7 (1,2; 2)	2 (1,6; 2,7)	**0,006**
Общий билирубин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	10,3 (8,4; 12,0)	11,1 (9,7; 14,7)	**0,029**
АЛАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	18,7 (14,6; 26,2)	22,3 (16,0; 32,4)	0,153
АСАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	21,0 (18,2; 29,7)	22,8 (17,9; 28,6)	0,658

В таблице 33 представлено распределение пациенток пожилого возраста с СД 2 типа, согласно стадиям ХБП.

Таблица 33 – Распределение пациенток пожилого возраста с СД 2 типа по стадиям ХБП

Стадия ХБП (СКФ, мл/мин/1,73м^2)	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	Всего (n=153)	p-значение
С1 (90 и более), n (%)	1 (1,7)	19 (20,2)	20 (13,1)	**<0,001**
С2 (60-89), n (%)	24 (40,7)	61 (64,9)	85 (55,6)	
С3а (45-59), n (%)	23 (39)	14 (14,9)	37 (24,2)	

С3б (30-44), n (%)	11 (18,6)	0 (0)	11 (7,2)	

Стадия С1 ХБП была диагностирована у 1,7% пациенток пожилого возраста с гипогликемией против 20,2% в группе без гипогликемии. Стадия С2 выявлена у 40,7% пациенток с гипогликемией по сравнению с 64,9% в группе без гипогликемии. Стадия С3а встречалась в 2,6 раз чаще среди пациенток с гипогликемией (39% против 14,9%). Стадия С3б наблюдалась исключительно в группе с гипогликемией, где ее распространенность составила 18,6%.

Распределение пациенток пожилого возраста по группам в соответствии с применяемыми классами сахароснижающих препаратов приведено в таблице 34.

Таблица 34 – Распределение пациенток пожилого возраста с СД 2 типа по принимаемым сахароснижающим препаратам

Класс сахароснижающих препаратов	Пациентки с гипогликемией (n=59)	Пациентки без гипогликемии (n=94)	Всего (n=153)	p-значение
Базальный инсулин, n (%)	41 (69,5)	46 (48,9)	87 (56,9)	**0,012 (1)**
Болюсный инсулин	37 (62,7)	27 (28,7)	64 (41,8)	**<0,001 (1)**
Готовые смеси инсулинов, n (%)	7 (11,9)	4 (4,3)	11 (7,2)	0,107 (2)
ПСМ, n (%)	17 (28,8)	50 (53,2)	67 (43,8)	**0,003 (1)**
Метформин, n (%)	23 (39)	62 (66)	85 (55,6)	**0,001 (1)**
иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1, n (%)	4 (6,8)	27 (28,7)	31 (20,3)	**0,001 (2)**

1 – критерий χ^2, 2 – точный критерий Фишера

Базальный инсулин достоверно чаще назначался пожилым пациенткам с гипогликемией (69,5% против 48,9%; p=0,012). Применение болюсного инсулина также значимо преобладало среди пациенток с гипогликемией (62,7% против 28,7%; p<0,001). В то же время ПСМ статистически значимо реже использовались в группе гипогликемии (28,8% против 53,2%; p=0,003). Метформин также значимо реже назначался пациенткам с гипогликемией (39% против 66 %; p=0,001). Современные сахароснижающие препараты (иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1) в 4,2 раза реже применялись в группе пациенток с гипогликемией (6,8% против 28,7%; p=0,001). Статистически значимых различий в использовании готовых смесей инсулинов между группами выявлено не было (p=0,107).

Была изучена корреляция минимального значения гликемии и основных клинических и анамнестических характеристик пожилых пациенток с СД 2 типа (таблица 35).

Таблица 35 – Корреляция минимального уровня гликемии с клинико-анамнестическими данными пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)		Пациентки без гипогликемии (n=94)		Всего (n=153)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Возраст	0,141	0,287	-0,023	0,826	-0,107	0,186
Стаж СД 2 типа	-0,019	0,888	-0,069	0,510	-0,405	**<0,001**
Возраст начала СД 2 типа	0,079	0,550	0,059	0,575	0,343	**<0,001**
АД систолическое	-0,162	0,220	0,208	**0,044**	-0,078	0,335
АД диастолическое	-0,163	0,218	0,149	0,151	-0,050	0,541
ЧСС	-0,174	0,189	0,083	0,424	-0,056	0,491

В общей выборке пожилых пациенток отмечалась значимая прямая корреляция минимального уровня глюкозы с возрастом клинической манифестации СД 2 типа и обратная – с продолжительностью данного заболевания ($p<0,001$ для обоих показателей). В группе пожилых пациенток без гипогликемии также выявлена корреляция минимального значения глюкозы и систолического АД ($p=0,044$).

В общей выборке пациенток пожилого возраста не было выявлено значимой корреляции между минимальным уровнем гликемии и антропометрическими характеристиками, а также показателями состава тела (таблица 36).

Таблица 36 – Корреляция минимального уровня гликемии с показателями антропометрии и биоимпедансометрии у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)		Пациентки без гипогликемии (n=94)		Всего (n=153)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Рост	-0,177	0,180	0,067	0,523	-0,127	0,118
Масса тела	-0,021	0,875	0,278	**0,007**	0,089	0,276
Окружность талии	-0,023	0,865	0,208	**0,044**	0,115	0,155
Окружность бедер	-0,030	0,824	0,273	**0,008**	0,030	0,716
ИМТ	0,016	0,907	0,260	**0,011**	0,128	0,116
Фазовый угол	-0,075	0,573	-0,006	0,955	-0,045	0,581
Жировая масса	-0,050	0,709	0,267	**0,009**	0,114	0,162
Доля жировой массы	-0,058	0,665	0,246	**0,017**	0,138	0,089

Тощая масса	0,064	0,628	0,159	0,126	-0,009	0,910
Активная клеточная масса	-0,114	0,390	0,151	0,147	-0,017	0,834
Доля активной клеточной массы	-0,076	0,568	-0,006	0,953	-0,044	0,589
СММ	0,050	0,707	0,060	0,567	-0,044	0,587
Доля СММ	0,018	0,895	-0,082	0,433	-0,110	0,176
Индекс АСММ	0,008	0,954	0,238	**0,021**	0,070	0,392

В то же время, в группе пациенток пожилого возраста без гипогликемии выявлена прямая корреляция минимального уровня глюкозы со следующими параметрами: масса тела (p=0,007), окружность талии (p=0,044), окружность бедер (p=0,008), ИМТ (p=0,011), индекс АСММ (p=0,021), жировая масса и доля жировой массы (p=0,009 и p=0,017 соответственно).

В таблице 37 представлены корреляционные взаимосвязи минимального значения гликемии с результатами КГО и диагностическими критериями саркопении у пациенток пожилого возраста.

Таблица 37 – Корреляция минимального уровня глюкозы с данными КГО и функциональных тестов у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)		Пациентки без гипогликемии (n=94)		Всего (n=153)	
	rho	p	rho	p	rho	p
«Возраст не помеха»	-0,181	0,169	-0,068	0,515	-0,411	**<0,001**
Балл по шкале MMSE	0,100	0,450	0,186	0,072	0,443	**<0,001**
Балл по шкале GDS-15	-0,020	0,883	0,074	0,481	-0,314	**<0,001**
Результат по шкале MNA	0,011	0,935	0,017	0,869	0,288	**<0,001**
Индекс Бартел	-0,037	0,782	0,021	0,844	0,312	**<0,001**
Результат по шкале Лоутона	-0,079	0,550	-0,060	0,564	0,209	**0,009**
Скорость ходьбы	-0,072	0,589	-0,016	0,881	0,306	**<0,001**
Тест 5-кратного подъема со стула	0,035	0,791	0,085	0,414	-0,259	**0,001**
Динамометрия кистевая	-0,243	0,064	-0,057	0,586	0,086	0,289

В общей выборке пожилых пациенток была обнаружена значимая прямая корреляция минимального показателя гликемии с баллом по шкале MMSE (p<0,001), результатом по шкале MNA (p<0,001), индексом Бартел (p<0,001), результатом по шкале Лоутона (p=0,009), а также со скоростью ходьбы (p<0,001).

Выявлена обратная корреляция данного показателя с баллом по опроснику «Возраст не помеха», баллом по шкале GDS-15 (p<0,001 для обоих) и временем выполнения теста 5-кратного подъема со стула (p=0,001).

При изучении корреляционных взаимосвязей минимального уровня глюкозы с лабораторными параметрами у пациенток пожилого возраста (таблица 38) в общей выборке выявлена значимая корреляция данного показателя с уровнем эритроцитов, HbA1c, креатинином, СКФ и триглицеридами (p<0,001 для всех показателей); с уровнем гемоглобина и гематокритом (p=0,001 для обоих); с уровнем тромбоцитов (p=0,020), общего белка (p=0,040) и АЛАТ (p=0,004).

Таблица 38 – Корреляция минимального уровня глюкозы с лабораторными показателями у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=59)		Пациентки без гипогликемии (n=94)		Всего (n=153)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Эритроциты	0,055	0,678	0,227	**0,028**	0,331	**<0,001**
Средний объем эритроцитов	0,224	0,089	-0,165	0,112	-0,095	0,242
Гемоглобин	0,086	0,518	0,070	0,503	0,277	**0,001**
Гематокрит	0,127	0,336	0,119	0,254	0,278	**0,001**
Лейкоциты	-0,004	0,977	0,181	0,081	0,076	0,351
Тромбоциты	0,012	0,928	-0,196	0,058	-0,188	**0,020**
СОЭ	-0,172	0,193	0,088	0,400	-0,031	0,704
HbA1c	0,335	**0,009**	0,357	**<0,001**	0,355	**<0,001**
Креатинин	-0,037	0,783	-0,025	0,808	-0,447	**<0,001**
СКФ	0,017	0,899	0,029	0,778	0,457	**<0,001**
Общий белок	0,067	0,613	0,268	**0,009**	0,166	**0,040**
Общий холестерин	-0,020	0,882	0,175	0,091	0,082	0,312
ЛПВП	-0,083	0,531	0,024	0,815	-0,074	0,362
ЛПНП	-0,039	0,768	0,216	**0,037**	0,116	0,152
Триглицериды	0,189	0,151	0,215	**0,037**	0,296	**<0,001**
Общий билирубин	0,086	0,515	-0,021	0,840	0,147	0,070
АЛАТ	0,039	0,767	0,329	**0,001**	0,229	**0,004**
АСАТ	-0,009	0,947	0,311	**0,002**	0,153	0,058

Прямая корреляция минимального уровня гликемии и HbA1c выявлена как в группе пациенток с гипогликемией (p=0,009), так и среди пациенток без гипогликемии (p<0,001). Также в группе пожилых пациенток без гипогликемии обнаружена корреляция минимального значения гликемии с уровнем эритроцитов (p=0,028), концентрацией общего белка (p=0,009), ЛПНП и триглицеридами

(p=0,037 для обоих показателей), АЛАТ и АСАТ (p=0,001 и p=0,002 соответственно).

Заключение к подглаве 3.2.

Как и в общей выборке, у пациенток пожилого возраста с СД 2 типа и эпизодами гипогликемии зафиксированы статистически значимо большая продолжительность заболевания и более раннее его начало (p<0,001 для обоих параметров). Пациентки с гипогликемией отличались более низким уровнем HbA1c (p=0,007) и большей вариабельностью гликемии (p<0,001).

Что касается антропометрических параметров и показателей композиционного состава тела, то здесь достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Вместе с тем, у пожилых пациенток с гипогликемией было обнаружено статистически значимое снижение мышечной силы в нижних конечностях (p<0,001, соответственно), а также более низкая скорость походки (p<0,001), указывающая на снижение функции скелетных мышц. Среди пациенток пожилого возраста с гипогликемическими событиями достоверно чаще диагностировалась вероятная и тяжелая саркопения. В то же время у пациенток без гипогликемии в анамнезе чаще встречались отсутствие саркопении и подтвержденная саркопения (p=0,034).

В группе пациенток с гипогликемией был зарегистрирован более высокий балл по опроснику «Возраст не помеха», что указывает на повышенную распространенность преастении и синдрома СА в сравнении с контрольной группой (p<0,001). Результаты КГО продемонстрировали, что пациентки с гипогликемией значимо отличались снижением когнитивных функций, худшими показателями статуса питания, сниженными базовой и инструментальной повседневной активности (p<0,001 для всех перечисленных параметров). Помимо этого, в данной группе достоверно чаще выявлялись признаки, соответствующие критериям диагностики депрессии (p<0,001). Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по возрасту (p=0,079) объясняется тем, что все

участницы исследования были пожилыми, то есть выборка была однородной по возрастной категории.

В ходе исследования также выявлено наличие достоверных различий в ряде лабораторных параметров. Так, у пациенток с гипогликемией было отмечено снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина ($p<0,001$ для двух показателей) и гематокрита ($p=0,001$). Кроме того, в этой группе регистрировались более низкие значения СКФ ($p<0,001$), концентрации триглицеридов ($p=0,006$) и уровня общего билирубина сыворотки крови ($p=0,029$).

Среди пациенток пожилого возраста с гипогликемией статистически значимо чаще использовались базальный и болюсный инсулины ($p=0,012$ и $p<0,001$ соответственно). В то же время в группе пациенток без гипогликемии достоверно чаще назначались пероральные сахароснижающие препараты: ПСМ ($p=0,003$) и метформин ($p=0,001$), а также препараты классов иНГЛТ-2, ДПП-4 и аГПП-1 ($p=0,001$).

3.3. Характеристика пациенток старческого возраста с СД 2 типа

В исследование была включена группа из 47 пациенток старческого возраста, страдающих СД 2 типа. Эпизоды гипогликемии были отмечены у 34 (72,3%) участниц. У остальных 13 (27,7%) пациенток гипогликемических состояний зафиксировано не было. В таблице 39 отражены анамнестические данные и параметры углеводного обмена у пациенток данной возрастной категории.

Таблица 39 – Продолжительность СД 2 типа и показатели гликемии у пациенток старческого возраста

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Стаж СД 2 типа, M(SD), годы	17,29 (8,41)	14,46 (7,28)	0,291
Возраст начала СД 2 типа, M(SD), годы	61,09 (9,24)	65,62 (9,19)	0,139
Минимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3 (2,53; 3,15)	5,5 (5; 6,4)	**<0,001**
Максимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	11,75 (10,44; 13,45)	13,40 (11,20; 14,40)	0,137
Разница максимального и	8,70 (7,67; 10,75)	6,70 (5,74; 8,74)	**0,007**

минимального уровня глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л			
Последнее значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,8 (4,4; 7,5)	6,4 (6,1; 7,8)	0,093
HbA1c, M(SD), %	8,43 (2,15)	9,5 (2,27)	0,139
Целевой HbA1c, Me(Q1; Q3), %	8,0 (8,0; 8,0)	7,5 (7,5; 8,0)	**<0,001**
Разность целевого и фактического HbA1c, M(SD), %	0,43 (2,15)	1,77 (2,34)	0,069

В группе пациенток старческого возраста с гипогликемическими эпизодами были зарегистрированы достоверно более низкий минимальный уровень глюкозы крови ($p<0,001$), более высокая вариабельность гликемии ($p=0,007$) и более высокий целевой уровень HbA1c ($p<0,001$). В то же время, не было обнаружено значимых различий по следующим показателям: длительность заболевания и возраст манифестации СД 2 типа, максимальный и последний зафиксированный уровень глюкозы, достигнутый уровень HbA1c, а также различие между целевым и фактическим значениями HbA1c (все $p>0,05$).

При сравнении антропометрических показателей между группами пациенток старческого возраста с гипогликемией и без нее статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 40).

Таблица 40 – Антропометрические параметры пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Рост, M(SD), см	159,47 (5,74)	159,62 (5,98)	0,939
Масса тела, M(SD), кг	76,79 (14,02)	73,23 (9,39)	0,403
Окружность талии, M(SD), см	99,09 (12,49)	101,31 (12,07)	0,585
Окружность бедер, M(SD), см	106,12 (8,79)	106,08 (7,85)	0,988
ИМТ, M(SD), кг/м^2	30,18 (5,3)	28,71 (3,13)	0,356

Статистически значимых различий в показателях состава тела, оцененных методом биоимпедансного анализа, между исследуемыми группами пациенток старческого возраста нее также выявлено не было (таблица 41).

Таблица 41 – Показатели состава тела по результатам биоимпедансометрии у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с	Пациентки без	p-значение

	гипогликемией (n=34)	гипогликемии (n=13)	
Фазовый угол, M(SD), градусы	5,5 (1,03)	5,95 (0,76)	0,164
Жировая масса, M(SD), кг	32,74 (11,00)	30,75 (7,56)	0,551
Доля жировой массы, M(SD), %	41,48 (7,61)	41,42 (5,82)	0,979
Тощая масса, M(SD), кг	44,05 (4,42)	42,49 (3,13)	0,249
Активная клеточная масса АКМ, M(SD), кг	22,3 (3,43)	22,69 (2,93)	0,716
Доля активной клеточной массы, Me(Q1; Q3), %	52,15 (46,5; 54,8)	54,3 (50,2; 55,8)	0,150
СММ, M(SD), кг	16,00 (2,62)	15,14 (2,02)	0,298
Доля СММ, M(SD), %	36,12 (3,02)	35,52 (2,60)	0,526

В таблице 42 представлены сравнительные данные результатов КГО между группами пациенток старческого возраста с СД 2 типа, имевших и не имевших эпизоды гипогликемии в анамнезе.

Таблица 42 – Результаты КГО у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	77 (76; 81)	80 (77; 82)	0,129
«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 4)	2 (2; 3)	0,063
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	24 (23; 25)	24 (24; 26)	0,341
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	4 (2; 6)	3 (2; 4)	0,380
Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	24 (23; 25)	24 (23; 25)	0,736
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	90 (85; 95)	95 (85; 95)	0,277
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	7 (5; 8)	7 (6; 8)	0,669
АД систолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	135 (130; 145)	135 (125; 145)	0,589
АД диастолическое, Me(Q1; Q3), мм рт.ст.	85 (80; 90)	80 (75; 85)	0,115
ЧСС, M(SD), уд/мин	75,21 (7,10)	74 (6,15)	0,592

В ходе анализа данных не были выявлены статистически значимые различия в показателях КГО между группами пациенток старческого возраста. Все представленные параметры, включая возраст, состояние когнитивных функций (MMSE), наличие депрессии (GDS-15), нутритивный статус (MNA), уровень функциональной и инструментальной зависимости (индекс Бартел шкала Лоутона соответственно), показатели АД и ЧСС, имели p-значение >0,05. Стоит отметить, что наиболее близкими к порогу статистической значимости оказались результаты опросника "Возраст не помеха" (p=0,063), где у пациенток с

гипогликемией обнаружены несколько более высокие значения по сравнению с группой без гликемии. Однако и это различие также не было достоверным.

Согласно результатам опросника «Возраст не помеха» пациентки старческого возраста были распределены по категориям в зависимости от наличия и степени выраженности синдрома СА. Как отражено в таблице 43, статистически значимых различий между группами с гипогликемией и без нее выявлено не было (p=0,279).

Таблица 43 – Распределение пациенток старческого возраста с СД 2 типа по наличию СА

Степень выраженности синдрома СА	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	Всего (n=47)	p-значение
Крепкие пациентки, n (%)	11 (32,4)	7 (53,8)	18 (38,3)	0,279
Пациентки с преастенией, n (%)	20 (58,8)	6 (46,2)	26 (55,3)	
Пациентки с синдромом СА, n (%)	3 (8,8)	0 (0)	3 (6,4)	

В группе с гипогликемией доля пациенток с преастенией была выше (58,8% против 46,2%), а синдром СА был диагностирован только у пациенток данной группе (8,8%). В группе без гипогликемии преобладали крепкие пациентки (53,8% против 32,4%).

На основании данных, представленных в таблице 44, было проведено сравнение диагностических критериев саркопении у пациенток старческого возраста с гипогликемией и без нее.

Таблица 44 – Критерии диагностики саркопении у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула, Me(Q1; Q3), сек	20,3 (18,53; 60)	17,3 (16,5; 18,9)	**0,026** (1)
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	14,27 (4,25)	14,27 (4,72)	0,997 (2)
Индекс АСММ, Me(Q1; Q3), кг/м^2	6,33 (6,10; 6,89)	6,30 (6,19; 6,61)	0,721 (2)
Скорость ходьбы, M(SD), м/с	0,51 (0,19)	0,62 (0,24)	0,113 (1)
Количество пациентов с силой мышц ниже точки разделения, n (%)	21 (61,8)	9 (69,2)	0,743 (3)
Количество пациентов с массой мышц	2 (5,9)	0 (0)	1,000 (3)

ниже точки разделения, n (%)			
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	34 (100)	12 (92,3)	0,277 (3)

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – точный критерий Фишера

Единственным статистически значимым различием между группами пациенток старческого возраста оказалось снижение силы мышц нижних конечностей, оцениваемое с помощью теста 5-кратного подъема со стула. Пациентки с гипогликемией выполняли данный тест достоверно медленнее (p=0,026). Не было обнаружено значимых межгрупповых различий по следующим параметрам: кистевая динамометрия (p=0,997), Индекс АСММ (p=0,721), скорость ходьбы (p=0,113). Анализ количества пациенток с показателями ниже диагностических точек разделения также не выявил статистически значимых различий между группами по снижению мышечной силы (p=0,743), мышечной массы (p=1,000) и функции скелетных мышц (p=0,277).

Изучение распространенности и степени тяжести саркопении в исследуемых группах показало следующие результаты (таблица 45). Саркопения отсутствовала у 38,2% пациенток с гипогликемией и 30,8% пациенток без гипогликемии. Вероятная саркопения диагностирована у 55,9% и 69,2% пациенток соответственно. Подтвержденная саркопения не была выявлена ни в одной из групп. Тяжелая саркопения наблюдалась только в группе пациенток с гипогликемией (5,9%). Статистически значимых различий в распределении степеней тяжести саркопении между группами выявлено не было (p=0,551).

Таблица 45 – Распространенность и градация тяжести саркопении у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Наличие и выраженность саркопении	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	Всего (n=47)	p-значение
Саркопения отсутствует, n (%)	13 (38,2)	4 (30,8)	17 (36,2)	0,551
Вероятная саркопения, n (%)	19 (55,9)	9 (69,2)	28 (59,6)	
Подтвержденная саркопения, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Тяжелая саркопения, n (%)	2 (5,9)	0 (0)	2 (4,3)	

Сравнительный анализ параметров общего анализа крови (таблица 46) не выявил статистически значимых различий между группами пациенток старческого возраста с гипогликемией и без нее (все p>0,05).

Таблица 46 – Сравнение показателей общего анализа крови у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Эритроциты, M(SD), 10^{12}/л	4,14 (0,48)	4,24 (0,52)	0,522
Средний объем эритроцита, M(SD), фл	87,69 (4,91)	87,2 (6,88)	0,786
Гемоглобин, M(SD), г/л	125,34 (13,56)	127,92 (12,62)	0,555
Гематокрит, M(SD), %	36,24 (3,94)	36,81 (3,90)	0,662
Лейкоциты, M(SD), 10^9/л	7,54 (2,08)	6,95 (1,68)	0,361
Тромбоциты, M(SD), 10^9/л	183,2 (71,77)	199,29 (47,29)	0,459
СОЭ, Me(Q1; Q3), мм/ч	15 (10; 20)	12 (8; 18)	0,409

Сравнение показателей биохимического анализа крови у пациенток старческого возраста выявило ряд статистически значимых различий между группами (таблица 47). У пациенток с гипогликемией был зарегистрирован достоверно более высокий уровень креатинина (p=0,002) и более низкое значение СКФ (p=0,003). Кроме того, в этой группе наблюдалась значимо более высокая активность печеночных трансаминаз: АЛАТ (p=0,019) и АСАТ (p=0,012).

Таблица 47 – Сравнение показателей биохимического анализа крови у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	p-значение
Креатинин, M(SD), мкмоль/л	99,67 (18,39)	82,01 (11,11)	**0,002**
СКФ по формуле CKD-EPI, M(SD), мл/мин/1,73м^2	51,92 (11,70)	63,49 (9,68)	**0,003**
Общий белок, M(SD), г/л	64,69 (5,84)	65,75 (5,76)	0,582
Общий холестерин, M(SD), ммоль/л	5 (1,45)	5,75 (1,30)	0,109
ЛПВП, M(SD), ммоль/л	1,28 (0,36)	1,29 (0,31)	0,990
ЛПНП, Me(Q1; Q3), ммоль/л	2,86 (2,4; 4,06)	3,76 (2,83; 4,45)	0,096
Триглицериды, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,65 (0,95; 2,08)	1,74 (1,47; 2,28)	0,264
Общий билирубин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	10,20 (7,70; 12,93)	10,40 (10,20; 12,10)	0,432
АЛАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	18,65 (13,5; 28,43)	12,00 (9,90; 13,90)	**0,019**
АСАТ, Me(Q1; Q3), Ед/л	23,20 (19,08; 30,70)	17,80 (16,00; 20,00)	**0,012**

Не было выявлено статистически значимых различий между группами по следующим параметрам: уровень общего белка, показатели липидного обмена и уровень общего билирубина (все p>0,05).

В таблице 48 представлено распределение пациенток старческого возраста, согласно стадиям ХБП.

Таблица 48 – Распределение пациенток старческого возраста с СД 2 типа по стадиям ХБП

Стадия ХБП (СКФ, мл/мин/1,73м^2)	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	Всего (n=47)	p-значение
С1 (90 и более), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	**0,029**
С2 (60-89), n (%)	8 (23,5)	8 (61,5)	16 (34)	
С3а (45-59), n (%)	13 (38,2)	4 (30,8)	17 (36,2)	
С3б (30-44), n (%)	13 (38,2)	1 (7,7)	14 (29,8)	

В выборке пациенток старческого возраста не было выявлено случаев сохранной функции почек (стадия С1). Стадия С2 чаще диагностировалась в группе пациенток без гипогликемии (61,5% против 23,5%). Напротив, более тяжелые стадии ХБП преобладали среди пациенток с гипогликемией: стадия С3а была выявлена у 38,2% против 30,8%, а стадия С3б – у 38,2% против 7,7%. Статистический анализ выявил значимые различия в распределении стадий ХБП между группами (p=0,029).

Данные о распределении пациенток старческого возраста по классам применяемой сахароснижающей терапии приведены в таблице 49.

Таблица 49 – Распределение пациенток старческого возраста с СД 2 типа по принимаемым сахароснижающим препаратам

Класс сахароснижающих препаратов	Пациентки с гипогликемией (n=34)	Пациентки без гипогликемии (n=13)	Всего (n=47)	p-значение
Базальный инсулин, n (%)	22 (64,7)	2 (15,4)	24 (51,1)	**0,003**
Болюсный инсулин, n (%)	21 (61,8)	1 (7,7)	22 (46,8)	**0,001**
Готовые смеси инсулинов, n (%)	3 (8,8)	2 (15,4)	5 (10,6)	0,607
ПСМ, n (%)	12 (35,3)	9 (69,2)	21 (44,7)	0,052
Метформин, n (%)	11 (32,4)	9 (69,2)	20 (42,6)	**0,045**
иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1, n (%)	7 (20,6)	3 (23,1)	10 (21,3)	1,000

Было установлено, что инсулинотерапия достоверно чаще применялась в группе с гипогликемическими эпизодами. Так, базальный инсулин использовался у 64,7% пациенток с гипогликемией против 15,4% пациенток без гипогликемии (p=0,003), а болюсный инсулин – 61,8% против 7,7% соответственно (p=0,001). При этом не было выявлено статистически значимых различий в применении готовых смесей инсулинов (8,8% против 15,4%; p=0,607). Назначение метформина значимо преобладало в группе пациенток без гипогликемии (69,2% против 32,4%; p=0,045). Статистически значимых различий в частоте применения ПСМ и современных сахароснижающих препаратов (иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1) между группами выявлено не было (p=0,052 и p=1,000 соответственно).

Анализ корреляций между минимальным уровнем гликемии и основными клинико-анамнестическими показателями у пациенток старческого возраста с СД 2 типа (таблица 50) не выявил статистически значимой связи с возрастом, длительностью СД 2 типа, возрастом дебюта заболевания, уровнем систолического и диастолического АД и ЧСС.

Таблица 50 – Корреляция минимального уровня гликемии с клинико-анамнестическими данными пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)		Пациентки без гипогликемии (n=13)		Всего (n=47)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Возраст	0,175	0,321	-0,337	0,260	0,251	0,088
Стаж СД 2 типа	-0,101	0,568	0,190	0,534	-0,175	0,240
Возраст начала СД 2 типа	0,113	0,524	-0,357	0,231	0,246	0,095
АД систолическое	-0,034	0,848	0,130	0,671	-0,066	0,659
АД диастолическое	0,058	0,745	0,317	0,292	-0,116	0,437
ЧСС	-0,166	0,348	0,275	0,363	-0,098	0,513

У пациенток старческого возраста не было выявлено значимой корреляции между минимальным уровнем гликемии и антропометрическими показателями, а также параметрами состава тела по данным биоимпедансного анализа (таблица 51).

Таблица 51 – Корреляция минимального уровня гликемии с показателями антропометрии и биоимпедансометрии у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)		Пациентки без гипогликемии (n=13)		Всего (n=47)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Рост	0,225	0,200	0,436	0,137	0,172	0,248
Масса тела	-0,011	0,950	0,249	0,411	-0,008	0,555
Окружность талии	0,059	0,740	0,249	0,413	0,075	0,619
Окружность бедер	0,014	0,938	-0,102	0,741	-0,027	0,859
ИМТ	-0,137	0,438	-0,047	0,879	-0,149	0,317
Фазовый угол	-0,131	0,461	-0,311	0,301	0,077	0,608
Жировая масса	-0.072	0,685	0,353	0,237	-0,100	0,505
Доля жировой массы	-0,140	0,431	0,223	0,463	-0,066	0,660
Тощая масса	0,162	0,360	0,280	0,354	-0,047	0,755
Активная клеточная масса	-0,089	0,616	0,059	0,847	-0,016	0,917
Доля активной клеточной массы	-0,127	0,473	-0,311	0,301	0,083	0,581
СММ	0,153	0,387	0,157	0,607	-0,023	0,877
Доля СММ	0,086	0,627	0,176	0,565	-0,048	0,748
Индекс АСММ	-0,132	0,455	-0,193	0,528	-0,132	0,377

При анализе взаимосвязи минимального уровня гликемии с показателями КГО у пациенток старческого возраста (таблица 52) была выявлена значимая прямая корреляция с индексом Бартел (p=0,033) и скоростью ходьбы (p=0,046), а также обратная корреляция со временем выполнения теста 5-кратного подъема со стула (p=0,027).

Таблица 52 – Корреляция минимального уровня глюкозы с данными КГО и функциональных тестов у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)		Пациентки без гипогликемии (n=13)		Всего (n=47)	
	rho	p	rho	p	rho	p
«Возраст не помеха»	-0,001	0,996	-0,073	0,812	-0,235	0,112
Балл по шкале MMSE	0,311	0,074	0,121	0,694	0,269	0,067
Балл по шкале GDS-15	-0,168	0,341	-0,259	0,392	-0,209	0,158
Результат по шкале MNA	0,236	0,179	-0,249	0,412	0,134	0,368
Индекс Бартел	0,317	0,068	0,287	0,342	0,312	**0,033**
Результат по шкале Лоутона	0,116	0,515	0,191	0,532	0,120	0,421
Скорость ходьбы	0,194	0,271	0,113	0,713	0,293	**0,046**
Тест 5-кратного	-0,104	0,560	-0,284	0,347	-0,323	**0,027**

подъема со стула						
Динамометрия кистевая	0,064	0,720	0,552	0,050	0,041	0,782

Исследование корреляции минимального уровня глюкозы с лабораторными параметрами у пациенток старческого возраста (таблица 53) выявило статистически значимую прямую корреляцию данного показателя с уровнями HbA1c (p=0,028) и триглицеридов (p=0,044). Установлена обратная корреляция с активностью АЛАТ (p=0,029) и АСАТ (p=0,044). Дополнительно в группе пациенток с гипогликемией обнаружена корреляция минимального уровня глюкозы с уровнем гемоглобина (p=0,034), гематокритом (p=0,043) и концентрацией общего белка (p=0,025).

Таблица 53 – Корреляция минимального уровня глюкозы с лабораторными показателями у пациенток старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки с гипогликемией (n=34)		Пациентки без гипогликемии (n=13)		Всего (n=47)	
	rho	p	rho	p	rho	p
Эритроциты	0,295	0,090	0,150	0,624	0,228	0,124
Средний объем эритроцитов	0,082	0,643	-0,281	0,352	-0,003	0,986
Гемоглобин	0,364	**0,034**	-0,433	0,139	0,202	0,173
Гематокрит	0,350	**0,043**	-0,317	0,292	0,166	0,265
Лейкоциты	-0,075	0,673	0,087	0,778	-0,144	0,333
Тромбоциты	0,011	0,949	0,207	0,498	0,158	0,289
СОЭ	-0,019	0,915	0,062	0,893	-0,098	0,510
HbA1c	0,189	0,285	0,738	0,004	0,320	**0,028**
Креатинин	0,145	0,414	0,066	0,830	-0,268	0,069
СКФ	-0,151	0,393	-0,096	0,754	0,256	0,083
Общий белок	0,384	**0,025**	0,256	0,398	0,279	0,058
Общий холестерин	0,017	0,926	-0,162	0,596	0,212	0,153
ЛПВП	-0,002	0,992	-0,281	0,352	0,005	0,975
ЛПНП	-0,028	0,874	-0,083	0,788	0,188	0,205
Триглицериды	0,275	0,116	0,391	0,186	0,296	**0,044**
Общий билирубин	0,185	0,295	0,203	0,507	0,213	0,151
АЛАТ	-0,127	0,474	-0,075	0,809	-0,319	**0,029**
АСАТ	-0,036	0,841	0,006	0,986	-0,296	**0,044**

Заключение к подглаве 3.3.

У пациенток старческого возраста с гипогликемией в анамнезе отмечались более выраженные колебания гликемии (p=0,007) и более высокий целевой

уровень HbA1c ($p<0,001$). Статистически значимых различий по длительности течения и возрасту манифестации СД 2 типа между группами выявлено не было.

В отличие от общей выборки исследования, в подгруппе пациенток старческого возраста не установлено значимых различий по результатам КГО, включая балл по опроснику «Возраст не помеха», состояние когнитивных функций, нутритивного и функционального статуса. Аналогичным образом, не зафиксировано достоверных межгрупповых различий в частоте встречаемости синдрома СА.

Не обнаружено статистически значимых различий между сравниваемыми группами по антропометрическим показателям и параметрам композиционного состава тела. Вместе с тем, у пациенток с гипогликемией было отмечено статистически значимое увеличение времени выполнения теста 5-кратного подъема со стула ($p<0,001$), что свидетельствует о снижении мышечной силы нижних конечностей. При этом различий в распространенности саркопении зафиксировано не было.

Анализ лабораторных данных выявил ряд значимых различий. У пациенток старческого возраста с гипогликемией регистрировались более низкие значения СКФ ($p=0,003$) и повышение активности АЛАТ ($p=0,019$) и АСАТ ($p=0,012$).

Проанализированы особенности сахароснижающей терапии в исследуемых группах. Установлено, что среди пациенток с гипогликемией достоверно чаще применялись базальный ($p=0,003$) и болюсный ($p=0,001$) инсулины. В то же время метформин статистически значимо чаще назначался пациенткам без эпизодов гипогликемии ($p=0,045$).

3.4. Сравнительная характеристика пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с гипогликемией и без

Для сравнительного анализа внутри подгруппы пациенток с гипогликемией были сопоставлены группы пожилого и старческого возраста по параметрам, которые ранее продемонстрировали значимые межгрупповые различия. Клинико-

анамнестическая характеристика СД 2 типа и показатели гликемии представлены в таблице 54.

Таблица 54 – Длительность СД 2 типа и показатели гликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией

Критерий	Пациентки пожилого возраста с гипогликемией (n=59)	Пациентки старческого возраста с гипогликемией (n=34)	p-значение
Стаж СД 2 типа, Me(Q1; Q3), годы	19 (15; 24)	18 (11,25; 20,75)	0,256
Возраст начала СД 2 типа, M(SD), годы	48,85 (8,6)	61,09 (9,24)	**<0,001**
Минимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	3,0 (2,9; 3,5)	3,0 (2,5; 3,15)	0,131
Максимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	12,7 (11,5; 14,04)	11,75 (10,44; 13,45)	0,053
Разница максимального и минимального уровня глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	9,8 (8,60; 11,15)	8,70 (7,67; 10,75)	0,078
Последнее значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	5,8 (4,65; 7,75)	5,8 (4,43; 7,5)	0,681
HbA1c, M(SD), %	9,41 (2,1)	8,43 (2,15)	**0,033**
Целевой HbA1c, Me(Q1; Q3), %	8,0 (8,0; 8,0)	8,0 (8,0; 8,0)	1,000
Разность целевого и фактического HbA1c, M(SD), %	1,53 (2,1)	0,43 (2,15)	**0,018**

Результаты показали ожидаемо более ранний возраст манифестации СД 2 типа в группе пожилых пациенток ($p<0,001$). В то же время у пациенток старческого возраста отмечались значимо более низкие значения достигнутого HbA1c ($p=0,033$) и меньшие различия между целевым и фактическим уровнем HbA1c ($p=0,018$). Несмотря на тенденцию к большей длительности заболевания у пациенток пожилого возраста, это различие не было статистически значимым ($p=0,256$). Значимых различий по остальным изученным показателям гликемии также выявлено не было ($p>0,05$).

При сравнении показателей КГО (таблица 55) был выявлен ряд достоверных различий. В группе пожилого возраста с гипогликемией зафиксированы значительно более высокие показатели по шкалам MMSE ($p=0,003$), Лоутона ($p=0,011$) и индексу Бартел ($p=0,001$), но более низкий результат по опроснику «Возраст не помеха» ($p=0,031$). Также в данной группе отмечены больший балл

по шкале MNA и меньший – по шкале GDS-15, однако эти различия не достигли статистической значимости (p>0,05).

Таблица 55 – Сравнение результатов КГО у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и гипогликемией

Критерий	Пациентки пожилого возраста с гипогликемией (n=59)	Пациентки старческого возраста с гипогликемией (n=34)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	69 (65; 72)	77 (76; 81)	**<0,001**
«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 3)	3 (2; 4)	**0,031**
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	26 (24; 27)	24 (23; 25)	**0,003**
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	3 (2; 5)	4 (2; 6)	0,116
Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	24,5 (24,0; 25,5)	24 (23; 25)	0,083
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	95 (90; 100)	90 (85; 95)	**0,001**
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	8 (7; 8)	7 (5; 8)	**0,011**

Анализ диагностических критериев саркопении выявил ряд значимых различий между группами (таблица 56). У пациенток старческого возраста с гипогликемией были достоверно ниже показатели кистевой динамометрии (p=0,016), индекса АСММ (p=0,015) и скорости ходьбы (p=0,011). При этом пациентки старческого возраста затрачивали значительно больше времени на выполнение теста 5-кратного подъема со стула (p=0,003) по сравнению с пожилыми пациентками с гипогликемией. Несмотря на указанные различия в функциональных тестах, не были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия по количеству пациенток с силой, массой и функцией скелетных мышц ниже пороговых значений (p>0,05).

Таблица 56 – Критерии диагностики саркопении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и гипогликемией

Критерий	Пациентки пожилого возраста с гипогликемией (n=59)	Пациентки старческого возраста с гипогликемией (n=34)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула, Me(Q1; Q3), сек	17,2 (15,4; 21)	20,3 (18,53; 60)	**0,003 (1)**
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	16,62 (4,57)	14,27 (4,25)	**0,016 (2)**
Индекс АСММ, Me(Q1; Q3), кг/м^2	6,83 (6,33; 7,44)	6,33 (6,10; 6,89)	**0,015 (1)**
Скорость ходьбы, Me(Q1; Q3), м/с	0,6 (0,5; 0,7)	0,55 (0,41; 0,65)	**0,011 (1)**
Количество пациентов с силой мышц	30 (50,8)	21 (61,8)	0,308 (3)

ниже точки разделения, n (%)			
Количество пациентов с массой мышц ниже точки разделения, n (%)	2 (3,4)	2 (5,9)	0,621 (4)
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	56 (94,9)	34 (100)	0,297 (4)

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – критерий χ^2, 4 – точный критерий Фишера

При сравнении лабораторных показателей (таблица 57) между пациентками пожилого и старческого возраста с гипогликемией статистически значимых различий выявлено не было. Наиболее близким к порогу значимости было различие в показателе СКФ, более низкое значение которого отмечено в группе старческого возраста (p=0,051).

Таблица 57 – Сравнение лабораторных показателей у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и гипогликемией

Критерий	Пациентки пожилого возраста с гипогликемией (n=59)	Пациентки старческого возраста с гипогликемией (n=34)	p-значение
Эритроциты, M(SD), 10^{12}/л	4,1 (0,6)	4,14 (0,48)	0,972
Гемоглобин, M(SD), г/л	124 (17,6)	125,34 (13,56)	0,704
Гематокрит, M(SD), %	36,3 (5,2)	36,24 (3,94)	0,948
Креатинин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	91,5 (85,5; 104)	100 (84,05; 114,3)	0,384
СКФ по формуле CKD-EPI, M(SD), мл/мин/1,73м^2	57,7 (14,5)	51,92 (11,70)	0,051
Триглицериды, Me(Q1; Q3), ммоль/л	1,7 (1,2; 2)	1,65 (0,95; 2,08)	0,398
Общий билирубин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	10,3 (8,4; 12,0)	10,20 (7,70; 12,93)	0,752

Сравнение анамнеза СД 2 типа и показателей углеводного обмена между возрастными группами в подгруппе без гипогликемии (таблица 58) показало, что группа пожилого возраста характеризуется значимо более ранней манифестацией заболевания (p<0,001) и более низкими целевыми значениями HbA1c (p=0,005). Другие анализируемые параметры, включая продолжительность СД 2 типа и показатели гликемии, значимо не различались (p>0,05).

Таблица 58 – Длительность заболевания и показатели гликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа без гипогликемии

Критерий	Пациентки пожилого возраста без гипогликемии	Пациентки старческого возраста без гипогликемии	p-значение

	(n=94)	(n=13)	
Стаж СД 2 типа, Me(Q1; Q3), годы	11 (8; 16,75)	12 (10; 19)	0,322
Возраст начала СД 2 типа, M(SD), годы	55,3 (7)	65,6 (9,19)	**<0,001**
Минимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	6,0 (5,0; 7,0)	5,5 (5; 6,4)	0,554
Максимальное значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	13,9 (12,4; 15,3)	13,40 (11,20; 14,40)	0,190
Разница максимального и минимального уровня глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	7,5 (6,04; 9,23)	6,7 (5,74; 8,74)	0,460
Последнее значение глюкозы, Me(Q1; Q3), ммоль/л	7,45 (6,05; 9)	6,4 (6,1; 7,8)	0,279
HbA1c, M(SD), %	10,5 (2,5)	9,5 (2,27)	0,191
Целевой HbA1c, Me(Q1; Q3), %	7,5 (7,5; 7,5)	7,5 (7,5; 8,0)	**0,005**
Разность целевого и фактического HbA1c, M(SD), %	2,91 (2,5)	1,77 (2,34)	0,126

Сравнение показателей КГО в подгруппе без гипогликемии (таблица 59) выявило значимые различия. Пациентки пожилого возраста демонстрировали достоверно более высокие баллы по шкалам MMSE (p<0,001), MNA (p=0,003), индексу Бартел (p<0,001) и шкале Лоутона (p<0,001), но более низкие по шкале GDS-15 (p=0,005) и опроснику «Возраст не помеха» (p=0,003) по сравнению с пациентками старческого возраста.

Таблица 59 – Сравнение результатов КГО у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа без гипогликемии

Критерий	Пациентки пожилого возраста без гипогликемии (n=94)	Пациентки старческого возраста без гипогликемии (n=13)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	67 (63; 71)	80 (77; 82)	**<0,001**
«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	1 (1; 2)	2 (2; 3)	**0,003**
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	28 (27; 29)	24 (24; 26)	**<0,001**
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	2 (1; 3)	3 (2; 4)	**0,005**
Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	26 (24,5; 27,0)	24 (23; 25)	**0,003**
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	100 (100; 100)	95 (85; 95)	**<0,001**
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	8 (8; 8)	7 (6; 8)	**<0,001**

В подгруппе пациенток без гипогликемии также были выявлены значимые межгрупповые различия по критериям саркопении (таблица 60). Пациентки старческого возраста демонстрировали достоверно более низкие показатели

кистевой динамометрии (p=0,009), индекса АСММ (p=0,006) и скорости ходьбы (p=0,008), а также дольше выполняли тест 5-кратного подъема со стула (p=0,003). Кроме того, снижение мышечной силы ниже порогового значения среди них встречалось достоверно чаще (69,2% против 28,7%; p=0,003). Частота встречаемости снижения мышечной массы и функции между группами значимо не различалась.

Таблица 60 – Критерии диагностики саркопении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа без гипогликемии

Критерий	Пациентки пожилого возраста без гипогликемии (n=94)	Пациентки старческого возраста без гипогликемии (n=13)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула, Me(Q1; Q3), сек	14,7 (12,8; 17,2)	17,3 (16,5; 18,9)	**0,003 (1)**
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	17,95 (4,65)	14,27 (4,72)	**0,009 (2)**
Индекс АСММ, Me(Q1; Q3), кг/м2	6,8 (6,34; 7,43)	6,3 (6,19; 6,61)	**0,006 (1)**
Скорость ходьбы, Me(Q1; Q3), м/с	0,7 (0,6; 0,8)	0,65 (0,56; 0,67)	**0,008 (1)**
Количество пациентов с силой мышц ниже точки разделения, n (%)	27 (28,7)	9 (69,2)	**0,009 (3)**
Количество пациентов с массой мышц ниже точки разделения, n (%)	3 (3,2)	0 (0)	1,000 (3)
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	67 (71,3)	12 (92,3)	0,177 (3)

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – точный критерий Фишера

При сравнительном анализе лабораторных показателей в подгруппе пациенток без гипогликемии (таблица 61) статистически значимое различие между возрастными группами выявлено только для СКФ. Её значения были достоверно ниже у пациенток старческого возраста (p=0,004). По остальным изученным параметрам (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, креатинин, триглицериды, общий билирубин) статистически значимых различий не обнаружено (p>0,05).

Таблица 61 – Сравнение лабораторных показателей у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа без гипогликемии

Критерий	Пациентки пожилого возраста без гипогликемии (n=94)	Пациентки старческого возраста без гипогликемии (n=13)	p-значение
Эритроциты, M(SD), 10^{12}/л	4,5 (0,48)	4,24 (0,52)	0,074
Гемоглобин, M(SD), г/л	134 (15,2)	127,92 (12,62)	0,171

Гематокрит, M(SD), %	39,0 (4,3)	36,81 (3,90)	0,091
Креатинин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	75,5 (66,7; 83,8)	80 (74,7; 87)	0,103
СКФ по формуле CKD-EPI, M(SD), мл/мин/1,73м^2	75,5 (14,1)	63,49 (9,68)	**0,004**
Триглицериды, Me(Q1; Q3), ммоль/л	2 (1,6; 2,7)	1,74 (1,47; 2,28)	0,252
Общий билирубин, Me(Q1; Q3), мкмоль/л	11,1 (9,7; 14,7)	10,40 (10,20; 12,10)	0,532

В связи с обнаружением значимых различий по показателям КГО и критериям саркопении между пациентками пожилого и старческого возраста в подгруппах с гипогликемией и без нее, было выполнено сравнение этих параметров в общей выборке (таблица 62).

Таблица 62 – Сравнение результатов КГО между пациентками пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки пожилого возраста (n=153)	Пациентки старческого возраста (n=47)	p-значение
Возраст, Me(Q1; Q3), лет	68 (64; 71)	78 (76; 81,5)	**<0,001**
«Возраст не помеха», Me(Q1; Q3), баллы	2 (1; 3)	3 (2; 4)	**<0,001**
Шкала MMSE, Me(Q1; Q3), баллы	27 (25; 28)	24 (23; 26)	**<0,001**
Шкала GDS-15, Me(Q1; Q3), баллы	2 (1; 4)	4 (2; 6)	**<0,001**
Шкала MNA, Me(Q1; Q3), баллы	25 (24; 27)	24 (23; 25)	**<0,001**
Индекс Бартел, Me(Q1; Q3), баллы	100 (95; 100)	90 (85; 95)	**<0,001**
Шкала Лоутона, Me(Q1; Q3), баллы	8 (7; 8)	7 (6; 8)	**<0,001**

Пациентки старческого возраста продемонстрировали достоверно более высокие баллы по опроснику «Возраст не помеха» и шкале GDS-15 ($p<0,001$ для обоих показателей). В то же время в группе пожилых пациенток были зарегистрированы значимо более высокие результаты по шкалам MMSE и MNA, а также индексу Бартел и шкале Лоутона (во всех случаях $p<0,001$).

Сравнительная характеристика критериев диагностики саркопении между возрастными группами в общей выборке представлена в таблице 63.

Таблица 63 – Сравнение диагностических критериев саркопении между пациентками пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Критерий	Пациентки пожилого возраста (n=153)	Пациентки старческого возраста (n=47)	p-значение
Тест 5-кратного подъема со стула,	15,8 (13,4; 18,7)	19,5 (17,2; 60)	**<0,001 (1)**

Me(Q1; Q3), сек			
Динамометрия кистевая, M(SD), кг	17,44 (4,65)	14,27 (4,33)	**<0,001 (2)**
Индекс АСММ, Me(Q1; Q3), кг/м2	6,83 (6,33; 7,44)	6,30 (6,13; 6,82)	**<0,001 (3)**
Скорость ходьбы, Me(Q1; Q3), м/с	0,69 (0,6; 0,78)	0,58 (0,44; 0,66)	**<0,001 (3)**
Количество пациентов с силой мышц ниже точки разделения, n (%)	57 (37,25)	30 (63,83)	**0,001 (3)**
Количество пациентов с массой мышц ниже точки разделения, n (%)	5 (3,27)	2 (4,26)	0,668 (4)
Количество пациентов с функцией мышц ниже точки разделения, n (%)	123 (80,39)	46 (97,87)	**0,002 (4)**

1 – критерий Манна-Уитни, 2 – t-критерий Стьюдента, 3 – критерий χ^2, 4 – точный критерий Фишера

У пациенток старческого возраста были зафиксированы достоверно более низкие показатели кистевой динамометрии, индекса АСММ и скорости ходьбы, а также большее время выполнения теста 5-кратного подъема со стула ($p<0,001$ для всех параметров). Более того, в этой группе значимо чаще встречалось снижение мышечной силы и функции мышц ниже диагностического порога саркопении ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно), тогда как по частоте снижения мышечной массы межгрупповые различия не обнаружены ($p=0,668$).

Заключение к подглаве 3.4.

Между пациентками пожилого и старческого возраста в обеих анализируемых подгруппах (с гипогликемией и без) были обнаружены значимые различия.

В подгруппе с гипогликемией пациентки пожилого возраста отличались достоверно более ранним возрастом начала СД 2 типа ($p<0,001$). Кроме того, в этой же подгруппе пациентки старческого возраста имели значимо более низкий уровень HbA1c ($p=0,033$) и меньшую разницу между целевым и фактическим значениями HbA1c ($p=0,018$). В подгруппе без гипогликемии у пациенток старческого возраста был установлен более высокий целевой уровень HbA1c ($p=0,005$). При этом в обеих подгруппах не выявлено значимых различий между возрастными категориями по показателям гликемии и продолжительности СД 2 типа.

Пациентки старческого возраста в обеих подгруппах продемонстрировали значимо худшие результаты при оценке когнитивных функций, базовой и инструментальной повседневной активности, а также более высокие баллы по

скрининговому опроснику «Возраст не помеха» для выявления синдрома СА. В подгруппе без гипогликемии у пациенток старческого возраста также отмечены достоверно худшие показатели нутритивного статуса и более высокий балл по шкале для выявления депрессии.

Анализ диагностических критериев саркопении также выявил ряд различий: в обеих подгруппах пациентки старческого возраста имели значимо более низкие показатели кистевой динамометрии, сниженную скорость ходьбы и затрачивали больше времени на выполнение теста 5-кратного подъема со стула. Кроме того, у них был значимо ниже индекс АСММ, хотя при сравнении пациенток с гипогликемией и без неё внутри одной возрастной группы этот показатель, как и другие антропометрические параметры, не продемонстрировал значимых различий. Только в подгруппе без гипогликемии среди пациенток старческого возраста достоверно чаще встречалось снижение мышечной силы ниже диагностического порога. При этом в общей выборке при сравнении пациенток пожилого и старческого возраста среди последних значимо чаще встречалось снижение как мышечной силы, так и мышечной функции.

Единственное значимое межгрупповое различие по лабораторным показателям было отмечено в подгруппе без гипогликемии: у пациенток старческого возраста СКФ была ниже, чем у пожилых ($p=0,004$).

3.5. Построение математических моделей оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста

Модели оценки риска гипогликемии были разработаны с помощью метода бинарной логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной (бинарного исхода) выступало наличие или отсутствие гипогликемии.

Для отбора предикторов применялся пошаговый метод вперед по алгоритму Вальда, что обеспечивало последовательное включение наиболее значимых переменных и способствовало снижению риска переобучения модели. Для интерпретации результатов были рассчитаны экспоненцированные коэффициенты регрессии, представленные в виде ОШ с 95% ДИ. Оценка качества модели

включала критерий χ^2, R-квадрат Нагелькерке, а также анализ статистической значимости каждого предиктора. Точность результата модели проверялась посредством ROC-анализа.

3.5.1. Расширенная модель оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

Предикторы, по которым были выявлены статистически значимые межгрупповые различия и корреляция с минимальным уровнем глюкозы крови, приведены в таблице 64. Расширенная модель оценки риска гипогликемии также включает, помимо основных клинико-лабораторных показателей, результаты КГО.

Таблица 64 – Одномерные математические модели по предикторам для расширенной модели оценки риска гипогликемии

Предикторы	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	p-значение
Возраст, годы	1,096	1,044	1,151	**<0,001**
Стаж СД 2 типа, годы	1,132	1,081	1,186	**<0,001**
«Возраст не помеха», баллы	2,483	1,831	3,367	**<0,001**
Скорость ходьбы, м/с	0,007	0,001	0,055	**<0,001**
Тест 5-кратного подъема со стула, сек	1,039	1,017	1,060	**<0,001**
Динамометрия кистевая, кг	0,923	0,868	0,982	**0,011**
Шкала MMSE, баллы	0,662	0,572	0,767	**<0,001**
Шкала GDS-15, баллы	1,376	1,186	1,595	**<0,001**
Индекс Бартел, баллы	0,893	0,849	0,940	**<0,001**
Шкала Лоутона, баллы	0,531	0,393	0,718	**<0,001**
Шкала MNA, баллы	0,708	0,605	0,829	**<0,001**
Индекс коморбидности Charlson	2,689	1,968	3,674	**<0,001**
Эритроциты, 10^{12}/л	0,300	0,107	0,847	**0,023**
Гемоглобин, г/л	0,959	0,899	1,022	0,197
Гематокрит, %	1,141	0,893	1,457	0,292
HbA1c, %	0,777	0,680	0,889	**<0,001**
Триглицериды, ммоль/л	0,677	0,506	0,905	**0,008**
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	0,911	0,886	0,937	**<0,001**
Болюсный инсулин	4,676	2,562	8,532	**<0,001**
Базальный инсулин	2,581	1,448	4,601	**0,001**
ПСМ	0,369	0,206	0,659	**0,001**
Метформин	0,292	0,163	0,523	**<0,001**
иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1	0,344	0,161	0,734	**0,006**

В построенную модель (таблица 65) из представленных выше потенциальных предикторов на основании многомерного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением по методу Вальда вошли шесть: СКФ по формуле CKD-EPI, балл по опроснику «Возраст не помеха», продолжительность СД 2 типа, использование пациенткой болюсного инсулина, результат по шкале MMSE и уровень HbA1c. Предикторы перечислены в порядке их включения в модель.

Таблица 65 – Расширенная математическая модель для оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста

Предиктор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст. Св.	p-значение	ОШ	95% ДИ
СКФ по CKD-EPI	-0,098	0,019	27,361	1	<0,001	0,907	0,874 - 0,941
Балл по «Возраст не помеха»	0,748	0,232	10,346	1	0,001	2,112	1,339 - 3,332
Стаж СД 2 типа	0,149	0,038	14,997	1	<0,001	1,160	1,076 - 1,251
Использование болюсного инсулина	1,469	0,476	9,513	1	0,002	4,345	1,708 - 11,052
Балл по MMSE	-0,274	0,115	5,687	1	0,017	0,760	0,607 - 0,952
HbA1c	-0,230	0,112	4,235	1	0,040	0,794	0,638 - 0,989
Константа	10,89	3,240	11,304	1	0,001	53849,557	

Расширенная математическая модель оценки риска гипогликемии описывается следующим уравнением:

$P=1 / (1 + e^{-z})\times 100\%$

$z=10,89 + (-0,098)\times X1 + 0,748\times X2 + 0,149\times X3 + 1,469\times X4 + (-0,274)\times X5 + (-0,230)\times X6;$

где:

P – вероятность наступления гипогликемии;

e – основание натуральных логарифмов, приблизительно равное 2,72;

X1 – СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2;

X2 – результат по опроснику «Возраст не помеха», баллы;

X3 – длительность СД 2 типа, годы;

X4 – переменная принимает значение 1, если пациентом используется болюсный инсулин, и 0, если нет;

X5 – состояние когнитивного статуса по шкале MMSE, баллы;

X6 – фактически достигнутый уровень HbA1c, проценты.

Расширенная математическая модель для оценки риска гипогликемии показала статистическую значимость (χ^2=152,4; p<0,001), что свидетельствует о ее существенно более высокой предсказательной способности по сравнению с нулевой моделью. Значение -2log-likelihood составило 123,3. Коэффициент детерминации Нагелькерке (R^2=0,712) указывает на высокую объясняющую способность модели. Результаты теста Хосмера-Лемешева (χ^2=10,869; p=0,209) не позволяют отвергнуть нулевую гипотезу о хорошем соответствии модели исходным данным. При стандартном пороговом значении 0,5, соответствующему риску гипогликемии 50%, чувствительность модели составила 87,1%, а специфичность – 86%.

Для оценки качества оценки риска и выбора оптимального порогового значения, позволяющего улучшить классификационные характеристики модели, выполнен ROC-анализ (рисунок 2).

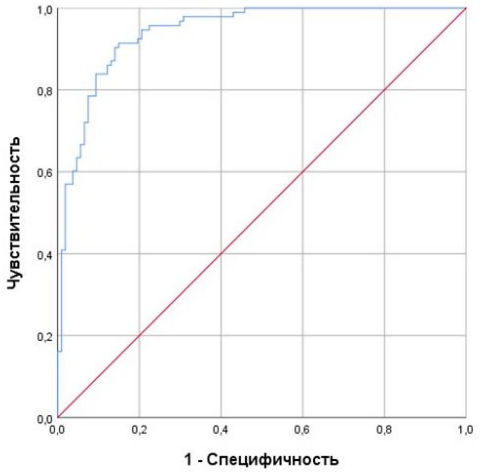


Рисунок 2 – ROC-кривая расширенной математической модели оценки риска гипогликемии

Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,942(0,016) (95% ДИ 0,911-0,972; p<0,001), что статистически значимо превышает уровень случайного разделения

(при AUC=0,5). Анализ координат ROC-кривой позволил определить лучшее пороговое значение, равное 0,395. При данном пороге модель демонстрирует чувствительность 90,3% и специфичность 86%.

Для клинической валидации разработанной расширенной математической модели оценки риска гипогликемии было проведено исследование на выборке из 110 пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, проходивших стационарное лечение в отделении эндокринологии и ревматологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. В экспериментальную группу вошли 50 пациенток с документально подтвержденными эпизодами гипогликемии в анамнезе и 60 пациенток без таковых.

Критерии включения и не включения пациенток для клинической апробации соответствовали таковым основного исследования. У всех пациенток был изучен анамнез СД 2 типа (длительность заболевания и текущая сахароснижающая терапия), рассчитана СКФ, определен уровень HbA1c, выполнено обследование по опроснику «Возраст не помеха» и оценка когнитивного статуса по шкале MMSE. На основании полученных данных для каждой пациентки была рассчитана индивидуальная вероятность возникновения гипогликемии с использованием созданной модели.

Сравнение выявленных моделью результатов с данными клинического наблюдения представлено в таблице 2×2 (таблица 66). Анализ показал, что разработанная модель обладает высокой диагностической эффективностью на другой выборке пациенток: чувствительность составила 90%, а специфичность – 86%. Также были рассчитаны другие значимые показатели: общая точность модели составила 88%, прогностическая ценность положительного результата – 84,9%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 91,2%.

Таблица 66 – Результаты проверки расширенной модели оценки риска гипогликемии на экспериментальной выборке

Клинические данные	Результат по модели		Процент совпадения
	Есть риск гипогликемии	Нет риска гипогликемии	
Наличие гипогликемии, n	45	5	90%
Отсутствие	8	52	86%

гипогликемии, n			

3.5.2. Сокращенная модель оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа

В таблице 67 представлены переменные, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами и корреляционные взаимосвязи с минимальным уровнем гликемии. Сокращенная версия модели оценки риска гипогликемии включает только основные клинико-анамнестические и лабораторные параметры. Данный подход обусловлен применением сокращенной модели у пациенток пожилого и старческого возраста, не проходивших специализированное гериатрическое обследование в условиях практического здравоохранения.

Таблица 67 – Одномерные математические модели по предикторам для сокращенной модели оценки риска гипогликемии

Предикторы	ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ	p-значение
Возраст, годы	1,096	1,044	1,151	**<0,001**
Стаж СД 2 типа, годы	1,132	1,081	1,186	**<0,001**
Эритроциты, 10^{12}/л	0,300	0,107	0,847	**0,023**
Гемоглобин, г/л	0,959	0,899	1,022	0,197
Гематокрит, %	1,141	0,893	1,457	0,292
HbA1c, %	0,777	0,680	0,889	**<0,001**
Триглицериды, ммоль/л	0,677	0,506	0,905	**0,008**
СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2	0,911	0,886	0,937	**<0,001**
Болюсный инсулин	4,676	2,562	8,532	**<0,001**
Базальный инсулин	2,581	1,448	4,601	**0,001**
ПСМ	0,369	0,206	0,659	**0,001**
Метформин	0,292	0,163	0,523	**<0,001**
иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1	0,344	0,161	0,734	**0,006**

В окончательную модель (таблица 68) по результатам многомерного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением по методу Вальда вошли шесть из проанализированных предикторов: СКФ по формуле CKD-EPI, продолжительность СД 2 типа, факт применения болюсного инсулина, уровень триглицеридов в крови, а также терапия сахароснижающими

препаратами классов иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 и значение HbA1c. Перечень предикторов представлен в порядке их включения в модель.

Таблица 68 – Сокращенная математическая модель для оценки риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста

Предиктор	B	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	Ст. Св.	p-значение	ОШ	95% ДИ
СКФ по CKD-EPI	-0,102	0,017	34,361	1	<0,001	0,903	0,873-0,935
Стаж СД 2 типа	0,148	0,037	16,003	1	<0,001	1,160	1,079-1,247
Использование болюсного инсулина	0,944	0,444	4,526	1	0,033	2,570	1,077-6,132
Триглицериды	-0,434	0,204	4,542	1	0,033	0,648	0,435-0,966
Использование иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1	-1,305	0,543	5,772	1	0,016	0,271	0,094-0,786
HbA1c	-0,231	0,102	5,154	1	0,023	0,793	0,650-0,969
Константа	7,059	1,507	21,954	1	<0,001	1163,561	

Сокращенная диагностическая модель оценки риска гипогликемии описывается следующим уравнением:

$P=1 / (1 + e^{-z})\times 100\%$

$z=7,059 + (-0,102)\times X1 + 0,148\times X2 + 0,944\times X3 + (-0,434)\times X4 + (-1,305)\times X5 + (-0,231)\times X6$,

где:

P – вероятность риска гипогликемии;

e – основание натуральных логарифмов, примерно равное 2,72;

X1 – СКФ по формуле CKD-EPI, мл/мин/1,73м^2;

X2 – продолжительность СД 2 типа, годы;

X3 – переменная принимает значение 1, если пациентом применяется болюсный инсулин, и 0, если болюсный инсулин не применяется;

X4 – уровень триглицеридов, ммоль/л;

X5 – переменная принимает значение 1, если пациентом используются препараты из классов иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1, и 0, если перечисленные препараты не применяются;

X6 – фактически достигнутый уровень HbA1c, проценты.

Подтверждена статистическая значимость сокращенной модели оценки риска гипогликемии (χ^2=133,4; p<0,001), что подчеркивает превосходство ее прогностической способности над нулевой моделью. Показатель -2log-likelihood составил 142,9. Высокая объясняющая способность модели подтверждается коэффициентом детерминации Нагелькерке R^2=0,650. Результаты теста Хосмера-Лемешоу (χ^2=12,906; p=0,115) свидетельствует о хорошем соответствии модели исходным данным. При пороговом значении 0,5 модель демонстрирует чувствительность 88,2% и специфичность 86%.

Проведен ROC-анализ с целью оценки качества модели и определения оптимального порогового значения (рисунок 3).

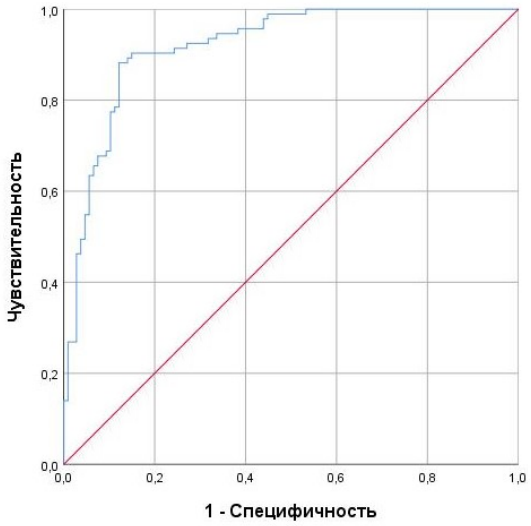


Рисунок 3 – ROC-кривая сокращенной математической модели оценки риска гипогликемии

Показатель AUC составил 0,919(0,019) (95% ДИ 0,881-0,957), что достоверно выше уровня случайного прогноза (p<0,001). Оптимальное пороговое значение, определенное по координатам ROC-кривой, соответствует 0,49. При выбранном пороге достигаются значения чувствительности 89,2% и специфичности 86%.

С целью клинической апробации сокращенной модели оценки риска гипогликемии выполнено исследование на независимой когорте из 110 пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, находившихся на лечении в

отделении эндокринологии и ревматологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Выборка была сформирована из 50 пациенток с зафиксированными гипогликемиями и 60 пациенток без подобных эпизодов.

Критерии включения и не включения пациенток для данного этапа исследования соответствовали таковым в основной диссертационной работе. Всем участницам был проведен сбор анамнеза заболевания: длительность СД 2 типа и актуальная сахароснижающая терапия, расчет СКФ, определение уровня HbA1c и триглицеридов.

Сопоставление вероятности, предложенной моделью, с реальными клиническими данными отражено в таблице сопряженности 2×2 (таблица 69). Согласно результатам, модель продемонстрировала на другой выборке пациенток высокую прогностическую способность: получены значения чувствительности 84% и специфичность 86%. При этом общая точность составила 85,5%, прогностическая ценность положительного результата – 84%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 86,7%.

Таблица 69 – Результаты проверки сокращенной модели оценки риска гипогликемии на экспериментальной выборке

Клинические данные	Результат по модели		Процент совпадения
	Есть риск гипогликемии	Нет риска гипогликемии	
Наличие гипогликемии, n	42	8	84%
Отсутствие гипогликемии, n	8	52	86%

Заключение к подглаве 3.5.

В качестве потенциальных предикторов гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа были использованы клинические, анамнестические и лабораторные параметры, показавшие достоверные различия между подгруппами с гипогликемией и без нее. Методом многомерного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением по Вальду были отобраны значимые предикторы и разработаны две модели оценки риска гипогликемии.

Расширенная модель, помимо основных параметров, также учитывает результаты КГО. Данная модель включает шесть предикторов: снижение СКФ ($p<0,001$), более высокий балл по опроснику «Возраст не помеха» ($p=0,001$), большая продолжительность СД 2 типа ($p<0,001$), применение болюсного инсулина ($p=0,002$), снижение балла по шкале MMSE ($p=0,017$) и более низкий уровень HbA1c ($p=0,040$).

Сокращенная модель, в свою очередь, включает только основные клинические параметры и предназначена для применения в условиях практического здравоохранения у пациенток старшего возраста, не обследованных гериатром. В нее также вошли шесть предикторов: снижение СКФ ($p<0,001$), большая длительность СД 2 типа ($p<0,001$), использование болюсного инсулина ($p=0,033$), низкий уровень триглицеридов ($p=0,033$) и HbA1c ($p=0,023$). Шестым предиктором является применение сахароснижающих препаратов классов иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1, которое ассоциировано со снижением риска гипогликемии ($p=0,016$).

ROC-анализ подтвердил высокую прогностическую значимость обеих моделей ($p<0,001$). Оптимальная точка отсечения для расширенной модели составила 0,395 (чувствительность 90,3%, специфичность 86%), для сокращенной – 0,49 (чувствительность 89,2%, специфичность 86%). Клиническая апробация на независимой выборке из 110 пациенток показала сохранение прогностической способности: для расширенной модели чувствительность составила 90%, специфичность – 86%; для сокращенной – 84% и 86% соответственно.

На основе полученных моделей были разработаны и внедрены в клиническую практику две соответствующие программы для ЭВМ.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно прогнозам ВОЗ и ООН, к 2050 году демографическая структура населения претерпит значительные изменения: доля лиц в возрасте 60 лет и старше увеличится вдвое, а в группе 80 лет и старше – втрое [19, 214]. Эта возрастная трансформация закономерно приводит к росту числа полиморбидных пациентов, у которых одновременно протекает несколько хронических неинфекционных заболеваний, что создает серьезную медико-социальную проблему для здравоохранения во всем мире [35].

Одной из наиболее распространенных возраст-ассоциированных патологий, безусловно, является СД 2 типа. По данным на 2021 год, в мире зарегистрировано 537 млн. пациентов с СД в возрасте 20-79 лет, причем более 90% случаев приходится именно на СД 2 типа [143]. Среди лиц пожилого и старческого возраста распространенность СД 2 типа достигает 20% с наиболее выраженным пиком в возрастной категории 75-79 лет (24,4%) [126, 144]. Согласно недавней публикации в журнале The Lancet (2023), к 2050 году общее число людей с диабетом может достигнуть 1,31 млрд. Основными факторами столь широкого распространения СД 2 типа в мире ученые считают малоподвижный образ жизни и ожирение [126].

В РФ из 4,8 млн. пациентов с СД 2 типа более 3 млн. (свыше 60%) – лица в возрасте 65 лет и старше [58]. Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов пожилого и старческого возраста течение СД 2 типа часто отягощено наличием гериатрических синдромов, таких как синдром СА и саркопения. Эти состояния существенно затрудняют достижение компенсации углеводного обмена, способствуют прогрессирующему снижению функционального и когнитивного статуса, в конечном итоге ухудшая качество жизни и прогноз [5, 22, 23].

Персистирующая гипергликемия при СД 2 типа выступает ведущим патогенетическим фактором развития хронических осложнений. Основными органами-мишенями для СД являются сетчатка глаза, почечные клубочки, сосуды и нервы нижних конечностей, а также коронарные и церебральные артерии [1].

Однако при выборе сахароснижающей терапии и определении целей гликемического контроля необходимо не только добиваться компенсации гипергликемии, но и минимизировать риск гипогликемии – тяжелого осложнения лечения СД [1, 68, 129].

Гипогликемические состояния достаточно распространены среди пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа [5]. Их особая опасность заключается в тяжелых последствиях: даже однократный эпизод может существенно увеличить риск тромбозов, нарушений сердечного ритма, когнитивных нарушений, а также привести к падениям и переломам [22, 68, 168]. Таким образом, необходимость профилактики гипогликемии обусловлена неблагоприятными и тяжелыми исходами данного состояния пациентов старших возрастных групп.

Целью данного исследования являлось выявление предикторов гипогликемии и оценка ее вероятности у женщин пожилого и старческого возраста с СД 2 типа для профилактики данного состояния в клинической практике.

В рамках одномоментного поперечного исследования были обследованы 200 пациенток с СД 2 типа в возрасте 60-86 лет, при этом 153 женщины относились к категории пожилого возраста, а 47 являлись лицами старческого возраста. Все участницы исследования проходили стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ СО «Самарская городская больница № 6».

Согласно полученным результатам, у пациенток с СД 2 типа частота гипогликемии прогрессивно увеличивается с течением возраста: гипогликемические эпизоды за последний год отмечали 38,6% пациенток пожилого возраста и 72,3% – старческого. Указанные различия в распространенности гипогликемии в исследуемых группах являются статистически значимыми ($p<0,001$). Полученные результаты согласуются с данными других исследований. Так, P. Bramlage et al. (2012) выявили, что гипогликемия достоверно чаще встречалась у пациентов старше 70 лет по сравнению с лицами моложе 60 (12,8% против 9,0%; $p<0,01$) [175]. Эпидемиологические данные подтверждают эту тенденцию, демонстрируя, что

доля пациентов, сталкивающихся с гипогликемией, увеличивается по мере старения: с 30% в возрасте 60-69 лет до 50% среди лиц старше 85 лет [5]. Более того, ретроспективный анализ P. Piątkiewicz et al. (2016) показал, что подавляющее большинство (87,9%) пациентов, госпитализированных в связи с тяжелой гипогликемией – лица в возрасте 65 лет и старше [195].

Выявленное различие в распространенности гипогликемии между возрастными группами, где в старшей группе гипогликемические эпизоды отмечались более чем в 1,5 раза чаще, позволяет полагать, что возраст является значимым фактором риска гипогликемии при СД 2 типа. Этот вывод подтверждается тем, что в группе с гипогликемией пациентки были в среднем на 4 года старше ($p<0,001$). Полученные данные согласуются с общей закономерностью, наблюдаемой в других исследованиях. Согласно результатам исследования с участием 8767 пациентов с СД 2 типа из Гонконгского реестра сахарного диабета, увеличение возраста на 10 лет было ассоциировано с повышением риска тяжелой гипогликемии на 86% (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,68-2,20; $p<0,0001$) [197]. Крупное японское ретроспективное исследование (n=166806) продемонстрировало, что риск тяжелой гипогликемии возрастал в старших возрастных группах. По сравнению с группой 20-64 лет, скорректированное ОШ составило 1,64 (95% ДИ 1,36-1,98) для пациентов 65-74 лет и 3,79 (95% ДИ 3,17-4,53) у лиц старше 75 лет [147]. Исследование M. Shabestari et al. (2025) также подтвердило роль возраста как значимого предиктора гипогликемии. Среди 1306 пациентов с СД 2 типа эпизоды гипогликемии были зафиксированы у 32,08%, причем статистический анализ показал, что возраст является независимым фактором риска наряду с нарушением функции почек, длительностью заболевания, уровнем HbA1c и показателями липидного профиля [180].

Патогенетической основой ассоциации возраста и гипогликемии у пациентов с СД 2 типа пожилого и старческого возраста считаются нарушение паракринных взаимодействий между островковыми клетками поджелудочной железы и сниженная секреция глюкагона в ответ на гипогликемию [68, 138]. Дополнительно A.H. Abdelhafiz et al. (2015) рассматривают эту взаимосвязь как

следствие снижения когнитивных функций, наличия синдрома мальнутриции и ХПБ, что характерно для пациентов старших возрастных групп. Эти состояния затрудняют как своевременное распознавание симптомов гипогликемии, так и адекватный метаболизм сахароснижающих препаратов [137]. Тем не менее, в настоящем исследовании, несмотря на значимые возрастные различия между исследуемыми группами, возраст не был идентифицирован как значимый фактор риска гипогликемии и не вошел в итоговые модели. Полученные результаты согласуются с данными исследования 2022 года, включавшего 3877 пациентов в возрасте 65 лет и старше с деменцией вследствие болезни Альцгеймера и СД 2 типа, где по значимости в развитии гипогликемии возраст также уступил инсулинотерапии, высокому уровню коморбидности по индексу Charlson, повышению креатинина и снижению общего холестерина сыворотки крови [95].

При изучении клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп установлено, что у пациенток с гипогликемией продолжительность СД 2 типа была достоверно больше ($p<0,001$). В ходе логистического регрессионного анализа данный показатель подтвердил свою значимость как предиктор гипогликемии и был включен в обе разработанные модели. Согласно результатам, увеличение длительности СД 2 типа на 1 год ассоциируется с ростом риска гипогликемии на 16% как в сокращенной, так и в расширенной модели с поправкой на клинические и лабораторные факторы ($p<0,001$ в обоих случаях).

Значимость длительности СД 2 типа как предиктора гипогликемии подтверждается рядом прогностических инструментов [108, 109, 178, 180]. Например, в китайском исследовании 2023 года с участием 546 пациентов пожилого и старческого возраста продолжительность СД 2 типа оказалась одним из ключевых факторов риска гипогликемии (ОШ 2,276; 95% ДИ 2,097-2,469; $p=0,002$) [178]. В нашем исследовании 2024 года, включавшем 90 пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, гипогликемические эпизоды достоверно чаще регистрировались при длительности заболевания 21 год и более (70% случаев). Среди пациенток со стажем СД 2 типа 11-20 лет гипогликемия

отмечалась в 62,5% случаев, тогда как при длительности заболевания 1-10 лет – лишь у 33,3% (p=0,0007) [12].

В обсервационном исследовании J. Ghouse et al. (2020), охватившем 9734 пациентов в возрасте 65 лет и старше, было показано, что при длительности СД 2 типа более 5 лет, как низкое (менее 6,5%), так и высокое (более 9,0%) значения HbA1c связаны с повышенной смертностью. Авторы подчеркивают, что низкий уровень HbA1c у пожилых пациентов может указывать не на компенсацию углеводного обмена, а на наличие в анамнезе гипогликемических эпизодов. Примечательно, что в группе с большей продолжительностью СД 2 типа достоверно чаще применялись инсулин и ПСМ (p<0,001), что объясняется прогрессирующей дисфункцией бета-клеток и снижением секреции эндогенного инсулина [125].

Длительное течение СД 2 типа существенно усугубляет потерю бета-клеток вследствие глюкозотоксичности, окислительного стресса и отложения амилоида в островках Лангерганса, что, как уже упоминалось ранее, нарушает секрецию глюкагона альфа-клетками при гипогликемии [101, 103]. Дополнительным фактором риска выступает автономная диабетическая полинейропатия с вегетативной дисфункцией, частота возникновения которой также возрастает по мере увеличения стажа СД 2 типа [101, 140].

В процессе проведения КГО было установлено, что пациентки старческого возраста набирали значимо более высокий балл по опроснику «Возраст не помеха» по сравнению с пациентками пожилого возраста. Эта закономерность наблюдалась как в подгруппе с гипогликемией (p=0,031), так и без неё (p=0,003), что согласуется с общеизвестными данными: распространённость синдрома СА прогрессивно увеличивается с возрастом (от 16% в возрасте 65-74 лет до 52% в возрасте 85 лет и старше) и чаще встречается у женщин [32]. При этом в генеральной выборке у пациенток с гипогликемией был зафиксирован более высокий балл по опроснику «Возраст не помеха» (p<0,001), что ассоциировалось с большей распространенностью преастении и синдрома СА (p<0,001). При этом высокий балл по данному опроснику оказался значимым предиктором

возникновения гипогликемии среди пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. Согласно результатам исследования 2017 года, проведенного в НМИЦ «Геронтология» с участием 949 пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, синдром СА был выявлен у 56,5% пациентов, имевших в анамнезе гипогликемию, а в группе без гипогликемии распространенность данного синдрома составляла лишь 12,7%. Обнаруженное различие являлось статистически значимым ($p<0,05$) [70].

В контексте взаимосвязи гипогликемии и синдрома СА особый интерес представляют результаты исследования 2018 года, включавшего 78 пожилых пациентов с СД 2 типа и гипогликемией и 70 пациентов без гипогликемических событий. Анализ окислительного статуса показал, что в группе с гипогликемией наблюдались статистически значимые изменения. Так, концентрация 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина – маркера окислительного стресса и повреждения ДНК – была достоверно выше ($p<0,05$), достигая максимума у пациентов с сочетанием гипогликемии и синдрома СА. Параллельно у пациентов с гипогликемией было выявлено значительное снижение активности ключевых антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы ($p<0,05$ для обоих показателей). Эти данные свидетельствуют о том, что гипогликемия ассоциирована не только с усилением окислительного стресса, но и с угнетением системы антиоксидантной защиты [42].

Гипотеза о том, что причиной старения является повреждение клеток свободными радикалами, была предложена D. Harman еще в 1956 году. Согласно этой теории, постоянное воздействие свободных радикалов на генетический материал и другие клеточные структуры приводит к повреждениям, которые со временем накапливаются, несмотря на противодействие антиоксидантных систем. Описанный дисбаланс, выражающийся в прогрессирующем накоплении повреждений клеток, приводит к нарушению их функций и считается основной причиной, ускоряющей старение и сокращающей продолжительность жизни [131]. В польском исследовании PolSenior (2015), включавшем 4979 пациентов в возрасте 65 лет и старше, выявлена связь повышенных уровней ИЛ-6 и СРБ с

ухудшением когнитивных функций, снижением базовой активности и повышением риска смертности (p<0,001 для всех показателей) [153]. Схожая взаимосвязь между повышенным уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-8, СРБ) и синдромом СА была подтверждена в работе S. Hammami et al. (2020). Для оценки наличия и тяжести синдрома СА авторы использовали модифицированную версию шкалы Краткой экстренной гериатрической оценки, которая включает такие параметры, как возраст, когнитивный статус, состояние питания, зависимость от посторонней помощи и сопутствующие заболевания [119]. Данная шкала была утверждена в 2014 году Французским обществом гериатрии и геронтологии [170].

Представленные результаты исследований свидетельствуют, что в основе как метаболических нарушений, так и синдрома СА, лежит общий патогенез, включающий окислительный стресс и хроническое воспаление [111]. Действительно, развитие СД 2 типа обусловлено дефектом секреции инсулина, дисфункцией бета-клеток поджелудочной железы и иинсулинорезистентностью периферических тканей [210]. В свою очередь, описанные нарушения вызваны более глубокими процессами – митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом и активацией провоспалительных цитокинов, как уже упоминалось ранее в данной работе [4, 15, 57, 64].

Убедительные доказательства взаимосвязи СД 2 типа и синдрома СА представлены в масштабном генетическом исследовании Y. Gao et al. (2025). На основе анализа данных 468 тыс. пациентов с СД 2 типа и 175 тыс. человек с синдромом СА было установлено, что наличие синдрома СА достоверно повышало риск развития СД 2 типа (ОШ 1,04; 95% ДИ 1,02-1,06, p<0,001). В свою очередь, СД 2 типа также являлся значимым предиктором синдрома СА (ОШ 2,33; 95% ДИ 1,66-3,26; p<0,001). По мнению авторов, эта двунаправленная связь обусловлена, прежде всего, общими патогенетическими механизмами [93].

Согласно метаанализу L.N. Kong et al. (2023), включавшему 32 исследования (n=14450), распространенность преастении и синдрома СА значительно превышала общепопуляционных показателей и составляла 49,1% и 20,1%

соответственно [206]. В испанском проспективном когортном исследовании лиц в возрасте 60 лет и старше (период наблюдения 3,5 года) СД 2 типа увеличивал риск возникновения синдрома СА (ОШ 2,18) [110].

Таким образом, СД 2 типа можно рассматривать как значимый фактор риска развития синдрома СА у пациентов старших возрастных групп. В свою очередь, синдром СА является фактором риска гипогликемии, замыкая порочный круг [63]. Более того, гипогликемические события сами по себе способствуют развитию и прогрессированию синдрома СА пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. Так, японское исследование 2017 года выявило связь между более низким уровнем HbA1c и развитием синдрома СА [161]. А результаты работы O. Zaslavsky et al. (2016) показали, что риск синдрома СА был повышен как при средних значениях гликемии выше 10 ммоль/л, так и ниже 8,9 ммоль/л ($p=0,001$) [128].

Между исследуемыми группами отсутствовали статистически значимые различия по основным антропометрическим параметрам (рост, масса тела, окружность талии и бедер), а также по ИМТ (все $p>0,05$). Вместе с тем, в нашем исследовании 2024 года было показано, что более низкие значения ИМТ ($p=0,0328$) и новых антропометрических индексов: индекса округлости тела ($p=0,0164$) и индекса ожирения тела ($p=0,0235$) достоверно ассоциировались с повышенным риском гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста [4]. Эти новые индексы, хотя и сложнее в расчете, чем ИМТ, содержат информацию не только об избыточной массе тела, но и о распределении жировой ткани, поскольку интегрируют данные антропометрии и показатели липидного обмена, что повышает их надежность как маркеров кардиометаболического риска [4, 27, 90]. В настоящей работе указанные индексы не применялись, поскольку не было выявлено различий в базовых антропометрических показателях, а фокус исследования был сосредоточен на характерных для гериатрических пациентов синдромах.

Тем не менее, результаты ряда исследований указывают на наличие взаимосвязи низкого ИМТ и увеличения риска гипогликемии у пациентов с СД 2

типа. В ретроспективном южнокорейском исследовании (2002-2015, более 1,3 млн. пациентов с СД 2 типа) риск тяжелой гипогликемии возрастал по мере снижения ИМТ, а минимальный риск гипогликемии отмечен в группе с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м^2) [81]. Схожий защитный эффект более высокого ИМТ продемонстрирован в гонконгском исследовании, где увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 было сопряжено со снижением риска тяжелой гипогликемии на 5% [197].

Результаты поперечного исследования 2018 года также подтверждают эту связь. Среди пациентов с СД 2 типа (n=107), госпитализированных с тяжелой гипогликемией, в группе с низким ИМТ зафиксирована более низкая концентрация глюкозы плазмы во время гипогликемического эпизода (1,7±0,53 ммоль/л против 2,13±0,68 ммоль/л; p<0,001). Многофакторный регрессионный анализ выявил, что ИМТ является независимым фактором, определяющим уровень гликемии при гипогликемии (p=0,008), но при этом не оказывающим существенного влияния на длительность госпитализации [89].

Впрочем, существует и противоречие: с одной стороны, более высокий ИМТ может оказывать протективное действие в отношении гипогликемии, но с другой – он ассоциирован с выраженной инсулинорезистентностью, требующей назначения высоких доз инсулина, которые сами по себе увеличивают риск гипогликемии у пациентов с СД 2 типа [49].

Более того, низкий ИМТ, вероятно, ассоциирован с худшим прогнозом при развитии сердечно-сосудистых осложнений на фоне гипогликемии у пациентов с СД 2 типа [4]. Это предположение согласуется с феноменом «парадокса ожирения»: мета-анализ 14 исследований показал, что минимальный относительный риск смерти отмечается у лиц с ИМТ 30-34,9 кг/м^2. Впрочем, применение более точных методов диагностики ожирения, учитывающих состав тела, позволяет преодолеть данный парадокс, поэтому данные о связи ИМТ с прогнозом при сердечно-сосудистых событиях остаются противоречивыми [21].

Низкий ИМТ у пациентов старших возрастных групп может свидетельствовать о риске недоедания и развитии синдрома мальнутриции. В данном исследовании у

пациенток с гипогликемией был зафиксирован достоверно меньший балл по шкале MNA (p<0,001). В этой группе также значимо чаще выявлялся риск недостаточности питания (26,9% против 11,2%), тогда как среди пациенток без гипогликемии преобладал нормальный статус питания (88,8% против 73,1%); представленные различия оказались статистически значимыми (p=0,004).

Полученные данные согласуются с результатами израильского исследования 2018 года с участием 876 пациентов (средний возраст 70,0±17,3 года). При оценке статуса питания по шкале NRS-2002, учитывающей низкий ИМТ, немотивированную потерю веса за последние 3 месяца, снижение объема потребляемой пищи и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, пациенты с гипогликемией продемонстрировали худший результат. Логистический регрессионный анализ подтвердил, что риск недоедания является значимым предиктором гипогликемии (ОШ 1,982; 95% ДИ 1,056-3,718; p=0,033) [164].

В работе N. Gur Arieh et al. (2021) также показано, что риск недоедания приводил к увеличению риска развития гипогликемии у женщин (ОШ 2,007; 95% ДИ 1,058-3,809; p=0,033), тогда как у мужчин такой связи не выявлено [198]. По предположению I. Khanimov et al. (2021), связь между недоеданием и гипогликемией может объясняться истощением запасов гликогена в печени – основного источника глюкозы при ее низкой концентрации в крови. Кроме того, маркеры мальнутриции, такие как низкий уровень альбумина и холестерина, потенциально указывают на риск гипогликемии у пожилых пациентов [141].

Примечательно, что ежедневное употребление пищевой добавки с энергетической ценностью 330 ккал (28 г углеводов, 17 г белка, 17 г жиров) достоверно снижало риск гипогликмеии у пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа (ОШ 0,364; 95% ДИ 0,149-0,890; p=0,027) [97].

В данном исследовании одномерный логистический анализ показал связь между более низким баллом по шкале MNA и повышенным риском гипогликемии (ОШ 0,708; 95% ДИ 0,605-0,829; p<0,001). Тем не менее ухудшение нутритивного статуса не вошло в итоговую расширенную модель оценки риска гипогликемии.

У пациенток с гипогликемией были выявлены более низкие показатели мышечной силы верхних (p=0,009) и нижних конечностей (p<0,001), а также сниженная скорость ходьбы (p<0,001). При этом между исследуемыми группами не были обнаружены различия по композиционному составу тела, включая индекс АСММ. Вследствие этого в группе пациенток с гипогликемией достоверно чаще встречались вероятная (50,5% против 32,7%) и тяжелая (4,3% против 0,9%) саркопения, тогда как в группе без гипогликемии преобладало отсутствие саркопении (64,5% против 45,2%; p=0,011).

Стоит отметить, что пациентки старческого возраста, независимо от наличия гипогликемии, демонстрировали худшие показатели силы, массы и функции скелетных мышц по сравнению с пожилыми пациентками. Так, среди пациенток старческого возраста были обнаружены достоверно более низкие значения силы верхних конечностей (в подгруппе с гипогликемией p=0,016; без гипогликемии p=0,009) и нижних конечностей (p=0,003 в обеих подгруппах), меньшая скорость ходьбы (p=0,011 и p=0,008 соответственно) и более низкий индекс АСММ (p=0,015 и p=0,006). Эти результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими, что распространённость саркопении прогрессивно возрастает с возрастом. В китайском исследовании 2021 года распространенность саркопении среди лиц старше 80 лет (18,52-55,56%) была существенно выше, чем в группе старше 60 лет (2,61-9,72%). Такой широкий диапазон распространенности саркопении объясняется использованием пяти различных наборов диагностических критериев [118]. Более того, работа X. Chen et al. (2020) определяет возраст как независимый фактор риска, показывая, что с каждым годом вероятность развития саркопении увеличивается (для женщин ОШ 1,104; 95% ДИ 1,059-1,151) [78].

Взаимосвязь саркопении и гипогликемии сложна и неоднозначна. Так, скелетная мускулатура является основным потребителем глюкозы при физической активности, поэтому снижение мышечной массы теоретически должно нарушать ее утилизацию и способствовать гипергликемии [5, 68, 169]. Эту точку зрения подтверждают ряд исследований. В работе С.В. Булгаковой и

соавт. (2023), включавшей 395 пожилых пациентов с СД 2 типа, пациенты с вероятной саркопенией продемонстрировали более высокие показатели глюкозы натощак (p=0,017 для мужчин и p=0,007 для женщин) и HbA1c (p<0,001для мужчин и p=0,004 для женщин) [55]. Аналогично, в японском исследовании 2019 года у пациентов старшего возраста с СД 2 типа и саркопенией отмечались более выраженные колебания гликемии по сравнению с пациентами без саркопении (6,5 ммоль/л против 4,9 ммоль/л; p=0,005). Кроме того, в группе с саркопенией наблюдался повышенный уровень глюкозы натощак (8,5 ммоль/л против 6,9 ммоль/л; p=0,037) и через 2 часа после приема пищи (11,6 ммоль/л против 9,8 ммоль/л; p=0,011). При этом не было выявлено различий в частоте гипогликемии между пациентами с саркопенией и без нее (p=0,884). В ходе логистического анализы обнаружена ассоциация суточного колебания уровня глюкозы и саркопении (ОШ=1,041; p=0,012) [84]. А в китайском исследовании 2023 года (n=280) было выявлено, что время нахождения выше целевого диапазона глюкозы и более высокий средний уровень гликемии являлись факторами риска саркопении, тогда как более продолжительное время нахождения в целевом диапазоне гликемии являлось независимым защитным фактором в отношении развития саркопении у пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа [200].

В то же время, саркопения рассматривается как один из ведущих компонентов синдрома СА – значимого фактора риска гипогликемии [26, 63, 122]. Это кажущееся противоречие может быть объяснено опосредованным влиянием. Саркопения ассоциирована с инсулинорезистентностью, диктующей необходимость назначения более высоких доз инсулина или других сахароснижающих препаратов [5, 59]. Косвенным подтверждением этой гипотезы служит исследование D.S. Chen et al. (2023), где пациенты с низкой силой сжатия кисти (менее 24,2 кг) нуждались в больших суточных дозах инсулина для достижения целевых значений гликемии, по сравнению с пациентами со средней (24,2-35,4 кг) и высокой (более 35,4 кг) мышечной силой [130]. Таким образом, саркопения может быть связана с гипогликемией не прямо, а косвенно – через

развитие инсулинорезистентности и последующую интенсификацию терапии. Важно отметить, что кратковременные силовые упражнения умеренной интенсивности являются эффективным и безопасным методом, позволяющим улучшить показатели углеводного обмена и увеличить время нахождения в целевом диапазоне гликемии у пожилых пациентов с СД 2 типа и саркопенией ($p<0,05$) [114].

Хотя диагностические критерии саркопении не были включены в окончательную модель оценки риска гипогликемии в данном исследовании, учет этого гериатрического синдрома крайне важен при динамическом наблюдении пожилых пациентов с СД 2 типа. Наличие саркопении, наряду с ухудшением нутритивного статуса, является значимым фактором, ухудшающим прогноз и повышающим смертность в данной категории пациентов [174].

В настоящей работе деменция уже упоминалась как возможное неблагоприятное последствие гипогликемии. При этом многочисленные исследования подчеркивают двунаправленный характер связи между этими состояниями [11, 68, 167, 216]. В данном исследовании у пациенток с гипогликемией был зафиксирован значимо более низкий медианный балл по шкале MMSE по сравнению с женщинами без гипогликемии ($p<0,001$). Кроме того, в этой группе достоверно чаще встречались преддементные когнитивные нарушения (59,1% против 46,7%), а также легкая (25,8% против 3,7%) и умеренная деменция (2,2% против 0,9%). В то же время нормальное состояние когнитивных функций чаще отмечалось у пациенток без гипогликемии (48,6% против 12,9%, $p<0,001$). В общей выборке была выявлена прямая корреляция между результатом по шкале MMSE и минимальным значением гликемии за последний год ($rho=0,471$; $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь обнаружена в подгруппе пациенток пожилого возраста ($rho=0,443$; $p<0,001$), тогда как в когорте старческого возраста корреляция не достигла статистической значимости ($rho=0,269$; $p=0,067$), что, вероятно, объясняется небольшим объемом данной группы.

Двунаправленная связь гипогликемии и деменции у пациентов с СД 2 типа была подтверждена в метаанализе 9 исследований с общим числом участников 1,439 млн. (средний возраст 75 лет). Согласно его результатам, диагностированная деменция увеличивает риск развития гипогликемии на 61% (95% ДИ 1,25-2,06; p=0,0002), тогда как наличие гипогликемии в анамнезе повышает риск деменции на 68% (95% ДИ 1,45-1,95; p<0,00001) [167]. В ретроспективном исследовании 2023 года, включавшем 131650 пациентов с СД 2 типа, за период наблюдения 6,11 лет наличие деменции ассоциировалось с двукратным увеличением риска гипогликемии (95% ДИ 1,63-2,66) [199]. В Эдинбургском исследовании 2014 года среди 831 пациентов пожилого возраста с СД 2 типа перенесенные гипогликемические события были связаны как с худшими исходными когнитивными показателями, так и с более выраженным снижением когнитивного статуса в течение последующих 4 лет наблюдения [196].

В исследовании ADVANCE, где для оценки когнитивного статуса применялась шкала MMSE, тяжелые когнитивные нарушения (23 балла и менее) значимо увеличивали риск тяжёлой гипогликемии (ОШ 2,10; 95% ДИ 1,14-3,87; p=0,018). При этом, как легкие, так и тяжелые нарушения когнитивных функций достоверно повышали риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (p<0,05), сердечно-сосудистой смертности (p<0,05) и смерти от всех причин (p<0,03) [96].

Проспективный когортный анализ данных исследования ACCORD с участием 2956 пациентов с СД 2 типа, проходивших батарею когнитивных тестов: тест на замену цифровых символов, тест Рея, оценивающий регистрацию и воспроизведение слов, тест Струпа, оценивающий исполнительную функцию, и MMSE, также выявил взаимосвязь между снижением когнитивных функций и риском гипогликемии. Установлено, что более низкий результат по шкале MMSE значимо увеличивал риск развития тяжелой гипогликемии (ОШ 1,09; 95% ДИ 1,03-1,15; p=0,0014) [177].

В настоящем исследовании снижение когнитивной функции явилось значимым фактором риска гипогликемии. Согласно расширенной модели, более низкий балл

по шкале MMSE ассоциирован с увеличением риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа (скорректированное ОШ 0,760; 95% ДИ 0,607-0,952; p=0,017).

В прогностической модели ADOCHBIU когнитивные нарушения также являлись значимым фактором риска гипогликемии у пациентов старших возрастных групп с СД 2 типа (ОШ 1,226; 95% ДИ 1,178-1,276; p=0,041), однако в этой модели учитывался не конкретный балл MMSE, а именно факт наличия когнитивного дефицита, диагностируемого при результате по MMSE 24 балла и менее [178]. Нормальный когнитивный статус позволяет пациентам с СД 2 типа контролировать режим питания и физической активности, прогнозировать риск гипогликемии, распознавать ее симптомы и самостоятельно купировать это состояние [68, 216]. В связи с чем B. D. Ergin et al. (2024) предлагают для пациентов с СД 2 типа и когнитивными нарушениями использовать устройства НМГ, которые своевременно предупреждают о гипогликемии и позволяют снизить вариабельность гликемии [99].

Между группами пациенток с гипогликемией и без нее были выявлены закономерные и статистически значимые различия в показателях углеводного обмена. В общей выборке, а также в подгруппе пожилого возраста пациентки с гипогликемией характеризовались достоверно более низким максимальным, минимальным и последним уровнями гликемии (все p<0,001), но при этом – большей вариабельностью гликемии (p<0,001). Схожая картина наблюдалась и среди пациенток старческого возраста, у которых наличие гипогликемии было ассоциировано с меньшим значением минимального уровня глюкозы (p<0,001) и более высокая вариабельность гликемии (p=0,007).

В контексте риска гипогликемии наибольший интерес представляет именно вариабельность уровня глюкозы. Современные целевые показатели лечения СД включают нахождение в диапазоне гликемии от 3,9 до 10,0 ммоль/л более 70% времени, при этом время гипогликемии (менее 3,9 ммоль/л) должно составлять менее 4% для минимизации рисков [24].

Ключевая роль вариабельности гликемии как предиктора гипогликемии подтверждается результатами ряда исследований. Так, в исследовании DEVOTE применение инсулина сверхдлительного действия деглудек, несмотря на более низкий средний уровень гликемии натощак по сравнению с инсулином гларгин (7,1±3,1 ммоль/л против 7,6±3,2 ммоль/л; p<0,001), привело к снижению распространенности гипогликемии (4,9% против 6,6%; p<0,001) [117]. При этом в рамках того же исследования была установлена взаимосвязь между высокой вариабельностью гликемии натощак с риском тяжелой гипогликемии (ОШ 4,11; 95% ДИ 3,15-5,35) и смертностью от всех причин (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,23-2,03) [104].

Аналогичные выводы были сделаны в японском исследовании 2021 года, где больший коэффициент вариабельности гликемии оказался наиболее надежным предиктором увеличения времени пребывания ниже целевого диапазона гликемии (менее 3,9 ммоль/л) у пожилых пациентов с СД 2 типа (p<0,0001) [201]. Масштабный проект Hypo-RESOLVE, объединивший данные 90 исследований, также подтвердил, что высокая вариабельность гликемии является значимым фактором риска легкой (ОШ 1,057; 95% ДИ 1,055-1,059), клинически значимой (ОШ 1,065; 95% ДИ 1,062-1,068) и тяжелой (ОШ 1,053; 95% ДИ 1,040-1,067) гипогликемии (p<0,05) [190].

В данном исследовании показатели гликемии не были включены в конечные модели, поскольку достаточно сложно оценить показатели гликемии в популяции пациентов старших возрастных групп в связи с низкой приверженностью регулярному самоконтролю гликемии.

Более стабильным показателем компенсации углеводного обмена у пациентов с СД является HbA1c, отражающий средний уровень гликемии за последние 3 месяца [1].

В представленном исследовании как в генеральной выборке, так и в подгруппах пациенток пожилого и старческого возраста, наличие гипогликемии было ассоциировано со значимо более высоким целевым уровнем HbA1c (p<0,001). Это объясняется тем, что отягощенный анамнез по гипогликемиям требует менее

строгих целей гликемического контроля. При этом у этих же пациенток был зафиксирован значимо более низкий фактически достигнутый уровень HbA1c ($p<0,001$), а также меньшая разница между целевым и фактическим показателем ($p<0,001$). Аналогичные различия были выявлены в подгруппе пожилого возраста ($p=0,007$ и $p=0,001$ соответственно). Среди пациенток старческого возраста тенденция была той же, однако различия не достигли статистической значимости.

В исследовании S. Yu et al., включавшем 4399 пациентов (средний возраст 60 лет), распространенность гипогликемии возрастала по мере снижения уровня HbA1c: 33% при HbA1c более 10%, 40,4% в диапазоне от 7 до 8% и 39,7% при HbA1c менее 7% ($p=0,035$) [82]. Исследование K.J. Lipska et al. (2013) показало, что риск тяжелой гипогликемии повышается как при низком (менее 6%), так и при высоком (более 9%) уровнем HbA1c [132]. В немецком исследовании 2011 года (108 пациентов с СД 2 типа) эпизоды бессимптомной гипогликемии, выявленные с помощью НМГ, чаще встречались в группе с HbA1c менее 7%, в том время как пациенты с уровнем HbA1c более 7% демонстрировали большую вариабельность гликемии ($p<0,001$) [186].

Уровень HbA1c как значимый предиктор гипогликемии был включен в расширенную и сокращенную диагностические модели, разработанные в рамках настоящего исследования. Этот же фактор риска фигурирует и в других прогностических шкалах, однако его роль оценивается неоднозначно. Например, в модели Hypo-RESOLVE низкий уровень HbA1c был связан с повышенным риском легкой гипогликемии (ОШ 0,940; 95% ДИ 0,921-0,961; $p<0,05$) [190]. Шкала HypoHazardScore, напротив, рассматривает более высокий уровень HbA1c как фактор риска гипогликемии ($p=0,0319$) [108]. Предположительно, эта парадоксальная связь может объясняться интенсификацией сахароснижающей терапии при недостижении целевых значений HbA1c. В крупных исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT была показана несколько иная зависимость: стремление к более низкому целевому уровню HbA1c приводило к значимому увеличению частоты гипогликемических событий [116, 127, 148].

Наблюдались интересные различия в показателях липидного метаболизма между исследуемыми группами. В частности, у пациенток с гипогликемией, а также в подгруппе пациенток пожилого возраста был выявлен статистически значимо более низкий уровень триглицеридов (p=0,001 и p=0,006 соответственно). Кроме того, в генеральной выборке и среди пациенток пожилого и старческого возраста была обнаружена прямая корреляция между снижением уровня триглицеридов и более низким минимальным значением гликемии (rho=0,317; p<0,001; rho=0,296; p<0,001 и rho=0,296; p=0,044 соответственно). По результатам регрессионного анализа низкий уровень триглицеридов ассоциировался с гипогликемией (ОШ 0,667; 95% ДИ 0,506-0,905; p=0,008) и в дальнейшем был включен в многомерную модель, где остался статистически значимым (p=0,033).

Известно, что повышение уровня триглицеридов, отражающее их накопление в клетках скелетных мышц, способствует развитию инсулинорезистентности. Помимо этого, избыточное содержание липидов в бета-клетках островков Лангерганса нарушает секрецию инсулина [179]. Согласно литературным данным, повышенный уровень триглицеридов и высокий триглицерид-глюкозный индекс являются независимыми факторами риска развития СД 2 типа [208]. Таким образом, можно предположить, что снижение концентрации триглицеридов ассоциировано с более низкими значениями гликемии.

Вопрос взаимосвязи уровня триглицеридов именно с гипогликемией изучен недостаточно. Результаты немногочисленных исследований противоречивы. Так, в китайском исследовании 2025 года у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии гипогликемия ассоциировалась с достоверно более низким уровнем триглицеридов (1,25 ммоль/л против 1,52 ммоль/л; p<0,001), а значение ниже 1,7 ммоль/л являлось значимым фактором риска (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,45–0,85; p=0,003) [106]. В другом исследовании 2021 года, проведенном среди взрослых пациентов с СД 1 типа, была выявлена обратная корреляция между уровнем триглицеридов в сыворотке крови и временем, проведенным в состоянии гипогликемии (rho=-0,34; p<0,01) [134]. Исследование Hypo-RESOLVE также

выявило ассоциацию низкого уровня триглицеридов с риском гипогликемии, однако этот показатель не был включен в итоговую модель [190]. В то же время, в таких шкалах, как HypoHazardScore и ADOCHBIU, уровень триглицеридов либо не учитывался, либо не достигал статистической значимости [108, 178].

Наиболее значимым и хорошо изученным фактором риска гипогликемии у пациентов с СД является нарушение функции почек [68, 106, 108, 109, 178, 190].

Почки играют важную роль в метаболизме углеводов. Ежедневно через проксимальные канальцы почек реабсорбируется приблизительно 180 граммов глюкозы, содержащейся в клубочковом ультрафильтрате. Для обеспечения собственных энергетических потребностей почками утилизируется около 20% глюкозы плазмы крови. Кроме того, до четверти всей плазменной глюкозы производится непосредственно в почках за посредством глюконеогенеза, который активируется при голодании и значительных физических нагрузках. Наряду с печенью, почки принимают участие в инактивации эндогенного инсулина, серкетируемого поджелудочной железой. При этом именно почки являются основным органом, метаболизирующим экзогенный инсулин, применяемый в терапии СД, поскольку он не проходит через систему воротной вены [25, 68].

В то же время СД – один из важнейших факторов риска развития патологий почек. Широко распространенным осложнением СД 2 типа является диабетическая нефропатия – поражение капилляров почечных клубочков, диагностируемая примерно у 40% пациентов с этим заболеванием [189]. В современной клинической практике диабетическая нефропатия признана главной причиной развития ХБП и терминальной почечной недостаточности. Среди пациентов пожилого возраста с СД 2 типа частота встречаемости диабетической нефропатии и ХБП превышает средние показатели в популяции. Более того, с возрастом отмечается физиологическое снижение СКФ на 1 мл/мин/1,73м^2 в год даже у лиц, не имеющих хронических заболеваний [68, 189].

Повышение уровня сывороточного креатинина признано значимым предиктором гипогликемии, что подтверждается данными прогностической модели HypoHazardScore [108]. В исследовании ACCORD максимальный риск

развития гипогликемии наблюдался у пациентов с концентрацией креатинина выше 114,9 мкмоль/л (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,25-2,19; p<0,0001) [202]. В данном исследовании также зафиксирована статистически значимая разница в медианном уровне креатинина между группами с гипогликемией и без нее (94 мкмоль/л против 77 мкмоль/л; p<0,001). Однако для последующего статистического анализа в качестве ключевого маркера была выбрана СКФ, поскольку именно этот показатель отражает наличие и стадию ХБП, а также имеет решающее значение при назначении сахароснижающих препаратов пациентам с СД 2 типа. Снижение СКФ может приводить к кумуляции лекарственных веществ, тем самым изменяя их метаболизм [1, 156].

В настоящем исследовании у пациенток с гипогликемией значения СКФ были достоверно ниже, чем в группе без гипогликемии (55,58±13,75 мл/мин/1,73м^2 против 74,05±14,20 мл/мин/1,73м^2; p<0,001). Описанные различия сохранялись в подгруппах пожилого (p<0,001) и старческого (p=0,003) возраста. Кроме того, выявлена значимая прямая корреляция между СКФ и минимальным уровнем гликемии (rho=0,493; p<0,001).

Статистически значимые различия между группами наблюдались и в распределении стадий ХБП (p<0,001). Так, нормальная функция почек (стадия С1) в 16 раз чаще регистрировалась у пациенток без эпизодов гипогликемии (17,8% против 1,1%). Стадия С2 также преобладала в этой же группе, где ее частота была выше в 1,9 раза (64,5% против 34,4%). В то же время у пациенток с гипогликемией значимо чаще диагностировались более выраженные нарушения функции почек: стадия С3а встречалась в 2,3 раза чаще (38,7% против 16,8%), а стадия С3б – в 29 раз чаще (25,8% против 0,9%).

В исследование не включались пациенты с терминальной стадией ХБП (С5), которой соответствует СКФ менее 15 мл/мин/1,73м^2. Это связано с тем, что на данной стадии часто требуется заместительная почечная терапия, существенно сужается спектр допустимых сахароснижающих препаратов, а также существует вероятность развития феномена «выгоревшего диабета», характеризующегося

спонтанной нормализацией гликемии, что диктует необходимость отмены сахароснижающей терапии [25, 189].

В работе Y. Zhang et al. СКФ менее 90 мл/мин/1,73м^2 было принято как пороговое значение, ассоциированное с повышенным риском гипогликемии (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,51-0,99; p=0,04) [106]. По данным T.M. Davis et al. (2010) у пациентов с СД 2 типа СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м^2 приводит к увеличению риска тяжелой гипогликемии почти в 3 раза (ОШ 2,90; 95% ДИ 1,68-5,00; p<0,001) [105]. Эта зависимость подтверждается в крупном исследовании W. Kaewput et al. (2020). По мере снижения СКФ до 30-59, 15-29 и менее 15 мл/мин/1,73м^2 риск гипогликемии прогрессивно возрастал с ОШ 1,73, 2,12 и 2,39 соответственно (все p<0,001) [146]. Важность СКФ как предиктора гипогликемии также отмечена в диагностической модели по данным исследования DEVOTE (p<0,001) [109]. В нашем исследовании снижение СКФ оказалось важнейшим фактором риска гипогликемии, что подтвердилось его включением в обе разработанные математические модели – и расширенную, и сокращенную.

Примечательно, что в модели ADOCHBIU значимым предиктором гипогликемии выступала микроальбуминурия (p<0,001), которая является индикатором раннего поражения почек [178]. То, что в настоящем исследовании уровень микроальбуминурии не оценивался, представляет собой определенное ограничение. Учет этого показателя в будущих работах мог бы дополнить оценку риска, поскольку микроальбуминурия предоставляет ценную информацию о функции почек, независимую от значения СКФ.

В данном исследовании были выявлены значимые различия в характере сахароснижающей терапии между пациентками с гипогликемией и без нее. В общей выборке больные с гипогликемией достоверно чаще использовали базальный (67,7% против 44,9%; p=0,001) и болюсный (62,4% против 26,6%; p<0,001) инсулин. Данная тенденция сохранилась и в возрастных подгруппах: среди пациенток пожилого возраста также значимо чаще применялись базальный (p=0,012) и болюсный инсулин (p<0,001), как и среди пациенток старческого возраста (базальный, p=0,003; болюсный, p=0,001). Примечательно, что

применение готовых смесей инсулина, назначавшихся относительно редко, не показало значимых различий между группами.

Логистический регрессионный анализ подтвердил, что применение болюсного инсулина является значимым независимым фактором риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста. Данный предиктор был включен как в расширенную модель (ОШ 4,345; 95% ДИ 1,708-11,052; p=0,002), так и в сокращенную (ОШ 2,570; 95% ДИ 1,077-6,132; p=0,033). Базальный инсулин, значимо увеличивавший риск гипогликемии в нескорректированном анализе (ОШ 2,581; 95% ДИ 1,448-4,601; p=0,001), тем не менее, не вошел в окончательные многомерные модели.

Полученные результаты полностью согласуются с данными международных исследований. Так, в фундаментальном исследовании UKPDS (1998) была установлена более высокая распространенность эпизодов тяжелой гипогликемии при интенсифицированной инсулинотерапии (1,8%) по сравнению с традиционным лечением (0,7%) [149]. В проспективном исследовании A. Chantzaras et al. (2022) совокупная распространенность гипогликемии у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии достигла 52,9% [94]. А в исследовании 2018 года, проведенном в медицинских центрах Турции с участием 2348 пациентов (СД 1 типа – 306, СД 2 типа – 2042), распространенность гипогликемии была чрезвычайно высокой: 96,8% среди пациентов с СД 1 типа и 95,9% у пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии [77].

Значимость базально-болюсной инсулинотерапии как фактора риска у пациентов с СД 2 типа подтверждается данными шкалы Hypo-RESOLVE, где она ассоциирована с повышенным риском как легкой (ОШ 1,595; 95% ДИ 1,283-1,984; p<0,05), так и клинически значимой (ОШ 2,315; 95% ДИ 1,698-3,157; p<0,05) гипогликемии [190]. Аналогично, в моделях на основе данных исследования DEVOTE, а также в шкале HypoHazardScore инсулинотерапия идентифицируется как значимый предиктор гипогликемических событий [108, 109].

Ряд значимых различий был обнаружен и в применении пероральных сахароснижающих препаратов. Было установлено, что пациентки без

гипогликемии достоверно чаще получали терапию метформином (в 1,8 раза; p<0,001) и новыми классами препаратов (иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1), частота назначения которых была выше в 2,4 раза (p=0,005). Эти препараты были объединены в одну группу для статистического анализа, поскольку все они обладают глюкозозависимым механизмом действия и, как следствие, низким риском гипогликемии [1, 166]. Важно отметить, что общая распространенность их применения оставалась невысокой: только 20,5% всех включенных в исследование пациенток получали эти препараты в качестве монотерапии или в различных комбинациях.

Многомерный регрессионный анализ подтвердил протективную роль новых классов препаратов. Их использование было расценено как фактор, достоверно снижающий риск гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа, что отразилось во включении этого предиктора в сокращенную диагностическую модель (скорректированное ОШ 0,271; 95% ДИ 0,094-0,786; p=0,016).

Полученные данные согласуются с результатами крупного ретроспективного исследования по данным базы Medicare в США (n=18567, средний возраст 73 года), где применение иНГЛТ-2 и аГПП-1 также ассоциировалось со значимым снижением риска гипогликемии (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,14-0,65; p<0,05) у пациентов с СД 2 типа и ХБП. Примечательно, что показатель распространенность назначения этих препаратов в нашем исследовании оказался сопоставим с данными по американским пациентам, где он составил 14% [139].

Неоднозначные результаты получены в отношении распространенности применения ПСМ. В нашем исследовании представители данного класса достоверно чаще назначались именно пациенткам без гипогликемии (55,1% против 31,2%; p=0,001). Полученные данные расходятся с традиционными представлениями, согласно которым ПСМ, обладая механизмом действия, связанным со стимуляцией секреции инсулина бета-клетками, характеризуются наиболее высоким риском развития гипогликемии среди всех пероральных сахароснижающих препаратов [166]. Предположительно, выявленную

закономерность можно объяснить сравнительно более низким риском гипогликемии при применении ПСМ в сравнении с инсулинотерапией.

Тем не менее, ряд исследований подтверждают относительно низкий риск гипогликемии при использовании новых представителей класса ПСМ. Большинство работ сосредоточено на применении гликлазида МВ. Так, анализ данных исследования EASYDia демонстрирует крайне низкую распространенность тяжелой гипогликемии (0,06%) на фоне значимого улучшения контроля гликемии (среднее снижение HbA1c составило 1,78%) [159]. В другом исследовании 2022 года среди пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в связи с COVID-19 средней тяжести, распространенность гипогликемии на фоне терапии гликлазидом МВ составила менее 1%, что в 4,3 раза меньше, чем в группе инсулинотерапии (p=0,003) [52]. Более того, модель оценки риска гипогликемии HypoHazardScore также рассматривает применение ПСМ как фактор, снижающий риск гипогликемии у пациентов с СД 2 типа [108]. Несмотря на эти данные, в нашем исследовании применение ПСМ не было включено в итоговые модели оценки риска гипогликемии.

В рамках настоящего исследования с целью оценки риска гипогликемии были разработаны две математические модели, предназначенные для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа. Построение моделей осуществлялось методом бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором предикторов по Вальду. Статистическая значимость различий устанавливалась при уровне $p<0,05$. Для оценки диагностической эффективности моделей и оптимизации баланса между чувствительностью и специфичностью был проведен ROC-анализ.

Расширенная модель оценки риска гипогликемии включает предикторы, определяемые, в том числе, при проведении КГО: СКФ, продолжительность СД 2 типа, факт применения болюсного инсулина (короткого или ультракороткого действия), уровень HbA1c, а также баллы по скрининговому опроснику «Возраст не помеха» и шкале оценки психического статуса MMSE. Данная модель демонстрирует высокую диагностическую точность: чувствительность составляет

90,3%, специфичность – 86% при пороговом значении логистической функции P=0,395. Величина AUC, равная 0,942(0,016) (95% ДИ 0,911-0,972; p<0,001), свидетельствует о хорошей дискриминационной способности модели.

Сокращенная модель была разработана для применения в условиях, когда пациентка не была консультирована врачом-гериатром. Она включает основные клинико-анамнестические показатели: СКФ, длительность СД 2 типа, использование болюсного инсулина, уровень триглицеридов, значение HbA1c и применение современных классов сахароснижающих препаратов (иНГЛТ-2, иДПП-4, аГПП-1). При пороговом значении P=0,49 модель показывает чувствительность 89,2% и специфичность 86%. Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,919(0,019) (95% ДИ 0,881-0,957; p<0,001), что указывает на ее высокую прогностическую ценность.

Качество обеих моделей дополнительно подтверждается анализом количества событий на переменную или Events Per Variable (EPV) – показателем, предложенным P. Peduzzi et al. в 1996 году для оценки надежности результатов логистического регрессионного анализа. Каждая из представленных моделей включает 6 предикторов. При этом в генеральной выборке объемом 200 человек гипогликемия была зарегистрирована у 93 пациенток. Таким образом, значение EPV для обеих моделей составляет 15,5 (93 события / 6 предикторов). Согласно рекомендациям, значение EPV более 10 считается достаточным для предотвращения смещения оценок коэффициентов регрессии и обеспечения адекватной ширины ДИ, что подтверждает надежность разработанных моделей [74].

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Прежде всего, кросс-секционный дизайн не позволяет в полной мере установить временную последовательность между воздействием потенциальных факторов и развитием исхода – гипогликемии, что является важным условием использования термина «предиктор» в его строгом причинно-следственном смысле. Кроме того, отсутствие проспективного наблюдения с фиксацией точного времени

наступления событий заставляет интерпретировать понятие «риск» с определенной долей осторожности.

Вместе с тем, выбранный дизайн и методы статистической обработки полностью адекватны поставленным цели и задачам настоящего исследования. Использование бинарной логистической регрессии на этапе выявления факторов, ассоциированных с наличием гипогликемии, является стандартным и общепринятым подходом для данного типа данных. Ключевым преимуществом работы, отчасти компенсирующим ограничения, стала внешняя валидация разработанных моделей на независимой выборке пациенток, получавших стационарное лечение в отделении эндокринологии и ревматологии Клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Устойчивость показателей чувствительности, специфичности, точности, положительной и отрицательной ценности прогностического результата на новых данных подтверждает неслучайный характер выявленных ассоциаций и обосновывает возможность использования модели для выделения групп повышенного внимания.

На основе разработанных моделей созданы два программных обеспечения для ЭВМ, которые могут быть внедрены в практику различных лечебных учреждений для работы с пациентками, страдающими СД 2 типа. Данные программы позволяют стандартизировать, упростить и одновременно индивидуализировать оценку риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста, что способствует своевременной профилактике и предотвращению нежелательных последствий данного состояния.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток старческого возраста с СД 2 типа эпизоды гипогликемии встречаются в 1,87 раза чаще, чем у участниц пожилого возраста (72,3% против 38,6%; $p<0,001$). Отмечены большая продолжительность СД 2 типа ($p<0,001$), более ранний возраст его клинической манифестации ($p=0,016$), высокая вариабельность гликемии ($p<0,001$), низкая разница целевого и фактического HbA1c ($p<0,001$) у пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией по сравнению с участницами без гипогликемий.

2. В схемы сахароснижающей терапии у пациенток пожилого и старческого возраста с гипогликемией достоверно чаще входили препараты базального ($p=0,001$) и болюсного ($p<0,001$) инсулина, у лиц пожилого и старческого возраста без гипогликемии – метформин ($p<0,001$), ПСМ ($p=0,001$), современные препараты (иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1; $p=0,005$).

3. Среди пациенток пожилого возраста с гипогликемией синдром СА встречался чаще в 3,4 раза, преастения – в 2,4 раза чаще, а крепких было в 1,6 раз меньше по сравнению с участницами пожилого возраста без гипогликемии.

4. Для пациенток пожилого возраста с СД 2 типа и гипогликемией характерны высокие встречаемость когнитивного дефицита ($p<0,001$), депрессии ($p<0,001$), риска мальнутриции ($p<0,001$), снижение базовой ($p<0,001$) и инструментальной ($p<0,001$) активности по сравнению с пожилыми участницами без гипогликемии. У пациенток старческого возраста с СД 2 типа с гипогликемией и без нее по сравнению с пожилыми участницами исследования оказалось значимо более выраженное снижение когнитивных функций ($p<0,001$), базовой ($p<0,001$), инструментальной активности ($p<0,001$), ухудшение состояния питания ($p<0,001$), выше выявляемость депрессии ($p<0,001$) и синдрома СА ($p<0,001$).

5. У пациенток пожилого возраста с СД 2 типа и гипогликемией тяжелая саркопения диагностируется в 3 раза и вероятная – в 1,7 раза чаще, отсутствие саркопении встречается в 1,4 реже ($p=0,034$) по сравнению с пожилыми участницами без гипогликемии. Сила мышц верхних ($p<0,001$) и нижних ($p<0,001$) конечностей, скорость ходьбы ($p<0,001$), индекс АСММ ($p<0,001$) ниже

у пациенток старческого возраста с СД 2 типа с гипогликемией и без нее по сравнению с пожилыми.

6. У пациенток пожилого возраста с СД 2 типа и гипогликемией снижено количество эритроцитов ($p<0,001$), уровень гемоглобина ($p<0,001$), показатель гематокрита ($p=0,001$), СКФ ($p<0,001$), уровень HbA1c ($p=0,007$), триглицеридов ($p=0,006$), общего билирубина ($p=0,029$) по сравнению с пожилыми участницами без гипогликемии.

7. Значимыми предикторами гипогликемии, вошедшими в расширенную модель оценки риска гипогликемии (требует проведения КГО), являются наличие синдрома СА ($p=0,001$), снижение балла по шкале MMSE ($p=0,017$), значений СКФ ($p<0,001$), HbA1c ($p=0,040$), стаж СД 2 типа ($p <0,001$), применение болюсного инсулина ($p=0,002$). В сокращенную модель оценки риска гипогликемии (не требует проведения КГО) для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа вошли следующие предикторы: стаж СД 2 типа ($p<0,001$), снижение значений СКФ ($p<0,001$), HbA1c ($p=0,023$), триглицеридов ($p=0,033$), применение болюсного инсулина ($p=0,033$), в то время как терапия иНГЛТ-2, иДПП-4 и аГПП-1 ассоциировалась с его снижением ($p=0,016$).

8. Разработанная нами расширенная модель оценки риска гипогликемии для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с высокой точностью (87,5%) позволяет предсказать вероятность гипогликемии (чувствительность 90,3%, специфичность 86% при точке разделения 0,395). Сокращенная модель оценки риска гипогликемии для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа также характеризуется высокой точностью (87,5%) в определении индивидуального риска гипогликемии (чувствительность 89,2%, специфичность 86% при точке разделения 0,49).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для формирования персонализированных лечебно-диагностических мероприятий пациенткам пожилого и старческого возраста с СД 2 типа и полиморбидностью необходимо проведение КГО и дальнейшее мультидисциплинарное ведение с привлечением врачей гериатров, эндокринологов, терапевтов, неврологов и других специалистов по показаниям.

2. При определении персонализированных целевых значений гликемии и уровня HbA1c для пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа следует учитывать характерные для гериатрических пациентов особенности: полиморбидность, снижение СКФ, изменение когнитивного, функционального статусов, нутритивную недостаточность, наличие депрессии, а также синдромов СА, преастении, саркопении.

3. Врачам первичного звена у пациентов пожилого и старческого возраста с СД 2 типа необходимо своевременно проводить мероприятия по первичной профилактике гипогликемических состояний. Для решения этой задачи следует использовать разработанные в рамках данного диссертационного исследования программы ЭВМ, позволяющие оценить индивидуальный риск гипогликемии.

4. Для снижения риска гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа необходима своевременная коррекция когнитивных нарушений, старческой астении, сахароснижающей и нефропротективной терапии,

5. При выявлении у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа риска гипогликемии в качестве сахароснижающей терапии целесообразно рекомендовать современные препараты, такие как иНГЛТ-2, аГПП-1 и иДПП-4. Перечисленные классы препаратов не только эффективно контролируют уровень гликемии с минимальным риском развития ее низких значений, но и обладают доказанными плейотропными эффектами, в первую очередь, кардиоренопротективными.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективным направлением для дальнейших исследований по данной теме представляется изучение частоты гипогликемических событий у пациенток пожилого и старческого возраста с СД 2 типа с использованием систем НМГ. Это позволит преодолеть ограничения, связанные с недостаточной регистрацией эпизодов гипогликемии, обусловленной нарушением их распознавания и приемом бета-адреноблокаторов. Важной задачей в рамках обозначенного направления является определение факторов, влияющих на частоту развития гипогликемий.

Учитывая, что ухудшение когнитивных функций, установленное по шкале MMSE, явилось в настоящем исследовании значимым предиктором гипогликемических событий у пациенток старших возрастных групп с СД 2 типа, представляет интерес изучение ассоциации результатов прочих когнитивных тестов (MoCA, Mini-Cog) с риском гипогликемии.

Также планируется расширить исследование путем включения когорты пациентов мужского пола аналогичных возрастных групп, страдающих СД 2 типа, для выявления значимых факторов риска гипогликемии в данной популяции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

АД – артериальное давление

АЛАТ – аланинаминотрансфераза

АСАТ – аспартатаминотрансфераза

АСММ – аппендикулярная скелетно-мышечная масса

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный пептид

ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1

ДИ – доверительный интервал

иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМТ – индекс массы тела

иНГЛТ-2 – ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

ИЛ – интерлейкины

ИЛ-1β –интерлейкин-1-бета

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИФР-1 – инсулиноподобного фактора роста 1

КГО – комплексная гериатрическая оценка

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МВ – модифицированное высвобождение

НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы

НПХ – нейтральный протамин Хагедорна

ООН – Организация Объединенных Наций

ОШ – отношение шансов

ПСМ – производные сульфонилмочевины

РФ – Российская Федерация

СА – старческая астения

СД – сахарный диабет

СД 1 типа – сахарный диабет 1 типа

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СММ – скелетно-мышечная масса

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа

ХБП – хроническая болезнь почек

ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

ADVANCE – Action in Diabetes and Vascular Disease

AUC – area under the curve (площадь под кривой)

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

EWGSOP – European Working Group on Sarcopenia for Older People

EWGSOP2 – European Working Group on Sarcopenia for Older People 2 (Европейская рабочая группа по саркопении у пожилых людей, 2-й пересмотр)

GDS-15 – Geriatric Depression Scale (гериатрическая шкала депрессии)

GE – glucose-excited (глюкозостимулируемые нейроны)

GI – glucose-inhibited (глюкозоингибируемые нейроны)

GLUT-4 – glucose transporter member 4 (глюкозный транспортер тип 4)

HbA1c – гликированный гемоглобин

IKK – IκB-киназа (активатор сигнального пути ядерного фактора каппа-би)

IRS – insulin receptor substrate (субстрат инсулинового рецептора)

JNK – c-Jun N-terminal kinase (c-Jun N-терминальная киназа)

MMSE – Mini-Mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса)

MNA – Mini Nutritional Assessment (краткая шкала оценки питания)

MoCA – Montreal Cognitive Assessment (Монреальская шкала когнитивной оценки)

NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (ядерный фактор «каппа-би»)

NRS-2002 – Nutritional Risk Screening 2002

NYHA – New York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приёмника)

VADT – Veterans Affairs Diabetes Trial

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 11-й выпуск. – DOI 10.14341/DM13042 // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 2S. – С. 1-157.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 8-й выпуск / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.]. – DOI 10.14341/DM20171S8 // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 1S. – С. 1-121.

3. Антонова, К. В. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа – церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты / К. В. Антонова, О. В. Лагода, М. М. Танашян. – DOI 10.14341/DM12840 // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25. № 3. – С. 288-298.

4. Ассоциация показателей антропометрических индексов с риском гипогликемии у пациенток пожилого и старческого возраста, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / П. Я. Мерзлова, С. В. Булгакова, Д. П. Курмаев [и др.]. – DOI 10.34922/AE.2024.37.3.010 // Успехи геронтологии. – 2024. – Т. 37, № 3. – С. 243-250.

5. Ахундова, Х. Р. Гериатрические аспекты сахарного диабета / Х. Р. Ахундова, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева. – DOI 10.37586/2686-8636-3-2020-250-259 // Российский журнал гериатрической медицины. – Т. 2020. – № 3. – С. 250-259.

6. Барсуков, И. А. Самоконтроль гликемии у пожилых: новые возможности / И. А. Барсуков, А. А. Демина. – DOI 10.47407/kr2024.5.9.00485 // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 9. – С. 85-90.

7. Беляева, Н. Г. Гипогликемия: распространенность и факторы риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях стационарного лечения / Н. Г. Беляева // Российский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 40-42.

8. Биоимпедансный анализ в клинической практике / Н. К. Перевощикова, И. А. Селиверстов, С. А. Дракина, Н. С. Черных. – DOI 10.24412/2686-7338-2021-3-11-20 // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2021. – №3(86). – С. 11-20.

9. Булгакова, С. В. Особенности сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом типа 2 пожилого возраста / С. В. Булгакова, С. А. Башинская, Н. О. Захарова. – DOI 10.26347/1607-2499202101-02046-053 // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27, № 1-2. – С. 46-53.

10. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике / О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина, В. С. Остапенко [и др.] // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 2. – С. 236-242.

11. Взаимосвязь гипогликемии и когнитивных нарушений у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа / С. В. Булгакова, П. Я. Мерзлова, Д. П. Курмаев, Е. В. Тренева. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2024-108-116 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 2. – С. 108-116.

12. Возраст, длительность заболевания и полиморбидность как предикторы гипогликемии у женщин пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа / П. Я. Мерзлова, С. В. Булгакова, Д. П. Курмаев, Е. В. Тренева. – DOI 10.35693/SIM626840 // Наука и инновации в медицине. – 2025. – Т. 10, № 1. – С. 24-29.

13. Гипогликемии и риск когнитивных нарушений и деменции у больных пожилого и старческого возраста с сахарным диабетом 2 типа / О. Д. Остроумова, Е. В. Суркова, И. В. Голобородова [и др.]. – DOI 10.14341/DM10202 // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 1. – С. 72-87.

14. Голоунина, О. О. Современные рекомендации по диагностике саркопении / О. О. Голоунина, В. В. Фадеев, Ж. Е. Белая. – DOI 10. 30629/0023-2149-2023-101-4-5-198-207 // Клиническая медицина. – 2023. – Т. 101, № 4-5. – С. 198-207.

15. Две модели развития инсулинорезистентности и стратегия борьбы с возрастзависимыми заболеваниями: обзор литературы / А. В. Мартюшев-Поклад, Д. С. Янкевич, М. В. Петрова, Н. Г. Савицкая. – DOI 10.14341/probl13090 // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 4. – С. 59-68.

16. Дедов, И. И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. Р. Галстян. – DOI 10.14341/DM2004116-17 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 104-112.

17. Демидова, Т. Ю. Роль и место ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в современных подходах к ведению сахарного диабета 2-го типа / Т. Ю. Демидова, Ф. О. Ушанова. – DOI 10.18565/therapy.2023.9.117-124 // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 9. – С. 117-124.

18. Демидова, Т. Ю. Роль самоконтроля гликемии в лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и достижении целевого уровня показателей углеводного обмена / Т. Ю. Демидова, В. В. Титова. – DOI 10.18565/therapy.2023.5.85-93 // Терапия. – 2023. – Т. 9, № 5(67). – С. 85-93.

19. Десятилетие здорового старения на период 2020-2030 гг. – URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/final-decade-proposal/decade-proposal-final-apr2020-ru.pdf?sfvrsn=64fd27ba_6 (дата обращения: 13.01.2026).

20. Драпкина, О. М. Половые и гендерные различия в здоровье и болезни. Часть II. Клиническая и медико-социальная / О. М. Драпкина, О. Т. Ким. – DOI 10.15829/1728-8800-2023-3831 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – Т. 22, № 12. – С. 176-186.

21. Дружилов, М. А. «Парадоксы ожирения»: основные причины формирования «обратной» кардиоваскулярной эпидемиологии / М. А. Дружилов, Т. Ю.

Кузнецова, О. Ю. Дружилова. – DOI 10.15829/1728-8800-2018-5-92-98 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 92-98.

22. Дудинская, Е. Н. Сахарный диабет: управление рисками в пожилом и старческом возрасте / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 25. – С. 1855-1859.

23. Дудинская, Е. Н. Функциональный статус пожилого пациента с сахарным диабетом / Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачева. – DOI 10.26442/20751753.2020.4.200156 // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 31-35.

24. Елсукова, О. С. Интенсификация сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа с использованием инсулина деглудек: разбор клинического случая / О. С. Елсукова. – DOI 10.18565/pharmateca.2023.12.132-137 // Фарматека. – 2023. – Т. 30, № 12. – С. 132-137.

25. Значение скорости клубочковой фильтрации в оценке риска гипогликемии у пожилых пациенток, страдающих сахарным диабетом 2-го типа / П. Я. Мерзлова, С. В. Булгакова, Д. П. Курмаев [и др.]. – DOI 10.34922/AE.2025.38.2.012 // Успехи геронтологии. – 2025. – Т. 38, № 2. – С. 256-263.

26. Ильницкий, А. Н. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии / А. Н. Ильницкий, К. И. Прощаев // Геронтология. – 2013. – Т. 1, № 1. – С. 5-16. – URL: gerontology.esrae.ru/ru/1-2 (дата обращения: 11.08.2025).

27. Индекс висцерального ожирения у пациентов с ишемической болезнью сердца, ожирением и сахарным диабетом 2 типа / А. А. Хорлампенко, В. Н. Каретникова, А. М. Кочергина [и др.]. – DOI 10.15829/1728-8800-2020-2311 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 172-180.

28. Климонтов, В. В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы / В. В. Климонтов. – DOI 10.14341/DM9597 // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 513-523.

29. Клинические рекомендации «Старческая астения» / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. К. Рунихина [и др.]. – DOI 10.37586/2686-8636-1-2025-6-48 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2025. – Т. 1, № 21. – С. 6-48.

30. Клинические тесты в гериатрии : методические рекомендации / под редакцией О. Н. Ткачевой. – Москва: Прометей, 2019. – 62 с.

31. Комплексная гериатрическая оценка – основной инструмент работы врача-гериатра / Н. В. Шарашкина, О. Н. Ткачева, Н. К. Рунихина [и др.]. – DOI 10.37586/2686-8636-4-2022-210-227 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. – № 4. – С. 210-227.

32. Концепция старческой астении в рамках современной гериатрии / Г. И. Нуруллина, Т. Н. Халфина, Р. З. Абдракипов [и др.]. – DOI 10.32000/2072-1757-2021-4-56-62 // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 56-62.

33. Курмаев, Д. П. Инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа и саркопения / Д. П. Курмаев, С. В. Булгакова, Е. В. Тренева. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-141-148 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – Т. 222, № 2. – С. 141-148.

34. Курмаев, Д. П. Саркопеническое ожирение – актуальная проблема современной гериатрии / Д. П. Курмаев, С. В. Булгакова, Е. В. Тренева. – DOI 10.37586/2686-8636-4-2022-228-235 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2022. – № 4. – С. 228-235.

35. Лазебник, Л. Б. Основная проблема гериатрии – множественность болезней у пожилого больного / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев, Л. И. Ефремов. – DOI 10.26347/1607-2499201901-02004-009 // Клиническая геронтология. – 2019. – Т. 25, № 1-2. – С. 4-9.

36. Лаптев, Д. Н. Аритмогенный эффект гипогликемии / Д. Н. Лаптев, И. А. Шмушкович. – DOI 10.14341/2072-0351-5975 // Сахарный диабет. – 2012. – Т. 15, № 1. – С. 25-30.

37. Липай, Т. П. Старение населения и стигматизация: проблемы и решения / Т. П. Липай. – DOI 10.32687/1561-5936-2022-26-1-72-74 // Ремедиум. – 2022. – № 1. – С. 72-74.

38. Марченкова, Л. А. Мотивация пациентов в достижении эффективности самоконтроля гликемии при сахарном диабете: проблемы и их решения / Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 32-35.

39. Мкртумян, А. М. Кардиопротективные механизмы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа / А. М. Мкртумян, Т. Н. Маркова, Н. К. Мищенко. – 10.14341/DM12541 // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 291-299.

40. Момыналиев, К. Т. Обзор современных датчиков для непрерывного мониторирования уровня глюкозы / К. Т. Момыналиев, М. В. Прокопьев, И. В. Иванов. – DOI 10.14341/DM13043 // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 575-584.

41. Моргунов, Л. Ю. Терапия сахарного диабета 2 типа у пожилых пациентов: риски и перспективы / Л. Ю. Моргунов. – DOI 10.17709/2409-2231-2017-4-4-12 // Исследования и практика в медицине. – 2017. – Т. 4, № 4. – С. 110-124.

42. Мурсалов, А. У. Особенности оксидативного статуса у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом второго типа / А. У. Мурсалов. – DOI 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-9 // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 90-95.

43. Наумова, О. А. Распространенные методы оценки коморбидности (обзор литературы) / О. А. Наумова, Л. А. Эфрос. – DOI 10.23670/IRJ.2022.126.61 // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – № 12 (126). – С. 1-9.

44. Об утверждении региональной программы Самарской области "Борьба с сахарным диабетом в Самарской области на 2025 – 2030 годы" : распоряжение Правительства Самарской области от 26 мая 2025 г. № 213-р. – URL: https://npalib.ru/2025/05/26/rasporyazhenie-213-r-id559201/ (дата обращения: 03.12.2025).

45. Остапенко, В. С. Распространенность синдрома старческой астении и его взаимосвязь с хроническими неинфекционными заболеваниями у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы / В. С. Остапенко, Н. К.

Рунихина, Н. В. Шарашкина. – DOI 10.37586/2686-8636-2-2020-131-137 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2020. – № 2. – С. 131-137.

46. Первышин, Н. А. Структура сахароснижающей терапии коморбидного пожилого пациента с сахарным диабетом 2-го типа по данным амбулаторного специализированного регистра / Н. А. Первышин, С. В. Булгакова, Р. А. Галкин [и др.]. – DOI 10.34922/AE.2025.38.1.011 // Успехи геронтологии. – 2025. – Т. 38, № 1. – С. 96-104.

47. Перегудова, Н. Н. Гериатрия: учебное пособие для обучающихся по специальности «Лечебное дело» / Н. Н. Перегудова, Н. Ю. Натальская, А. В. Косяков; под редакцией С. С. Якушина; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2023. – 205 с.

48. Петрова, М. М. Клинические и психосоциальные особенности ведения пациентов с сахарным диабетом типа 2 пожилого и старческого возраста / М. М. Петрова, Е. А. Пронина, Е. В. Крижановская. – DOI 10.26442/CS45277 // CardioСоматика. – 2016. – Т. 7, № 2. – С. 64-68.

49. Показатели инсулинорезистентности и глюкозотоксичности у пациентов с различной длительностью сахарного диабета 2 типа на инсулинотерапии / А. В. Лискер, Г. В. Семикова, В. С. Мозгунова [и др.]. – DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-26-24-28 // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т. 17, № 26. – С. 24-28.

50. Попов, С. Е. Петербургский доктор Н. С. Коротков – основоположник новой эпохи в развитии мировой медицины / С. Е. Попов // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 71-74.

51. Применение β-адреноблокаторов у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом / Ю. Э. Башмаков, В. В. Смирнов, А. Н. Федосеев, В. Е. Денисова. – DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-37-46-55 // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 37. – С. 46-55.

52. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль / Т. А. Некрасова, Л. Г. Стронгин, Е. С. Малышева [и др.]. – DOI

10.33978/2307-3586-2022-18-2-8-14 // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 8-14.

53. Распространённость гериатрических синдромов у лиц в возрасте старше 65 лет: первые результаты российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ / О. Н. Ткачёва, Н. М. Воробьёва, Ю. В. Котовская [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2020-3985 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 10. – С. 168-178.

54. Саприна, Т. В. Сахарный диабет 2 типа у лиц пожилого возраста – решенные и нерешенные вопросы / Т. В. Саприна, Н. М. Файзулина. – DOI 10.14341/DM7884 // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 322-330.

55. Саркопения у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2 типа: факторы риска / С. Б. Булгакова, Д. П. Курмаев, Е. В. Тренева [и др.]. – DOI 10.55531/2072-2354.2023.23.2.66-73 // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 66-73.

56. Саркопения: современные подходы к диагностике и реабилитации / И. Е. Плещёв, Е. Е. Ачкасов, В. Н. Николенко, А. Н. Шкребко. – DOI 10.17513/spno.31443 // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. – С. 66.

57. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомишеней для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, В. А. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.]. – DOI 10.14341/DM9730 // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 364-375.

58. Сахарный диабет у лиц пожилого возраста: клинико-эпидемиологические характеристики всероссийской когорты пациентов старше 65 лет / М. В. Шестакова, О. К. Викулова, А. К. Железнякова [и др.]. – DOI 10.14341/DM13261 // Сахарный диабет. – 2024. –Т. 27, № 6. – С. 504-519.

59. Сахароснижающие препараты и саркопения / Ю. А. Долгих, С. В. Булгакова, Д. П. Курмаев. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-228-8-216-225 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 8. – С. 216-225.

60. Связаны ли уровни гормонов щитовидной железы и саркопения у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и эутиреозом? / С. В. Булгакова, Е. В. Тренева, Д. П. Курмаев, И. С. Четверикова. – DOI 10.35693/2500-1388-2023-8-4-233-238 // Наука и инновации в медицине. – 2023. – Т. 8, № 4. – С. 233-238.

61. Старческая астения: что необходимо знать о ней врачу первичного звена? / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, В. С. Остапенко, Н. В. Шарашкина // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 25. – С. 1820-1822.

62. Структурированная программа обучения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: учебно-методическое пособие для врачей и медицинских сестер по проведению терапевтического обучения пациентов «Школ для пациентов с сахарным диабетом» / А. Ю. Майоров, О. Г. Мельникова, Ю. И. Филиппов [и др.]. – Москва: ГНЦ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, 2023. – 72 с.

63. Ткачева, О. Н. Депрескрайбинг сахароснижающих препаратов у пациентов пожилого и старческого возраста: современное состояние вопроса и обзор доказательной базы / О. Н. Ткачева, О. Д. Остроумова, Ю. В. Котовская [и др.]. – DOI 10.32756/0869-5490-2019-3-62-67 // Клиническая фармакология и терапия. – 2019. – № 3. – С. 62-67.

64. Ткачук, В. А. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину / В. А. Ткачук, А. В. Воротников. – DOI 10.14341/DM2014229-40 // Сахарный диабет. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 29-40.

65. Трошина, Е. А. Метформин в терапии сахарного диабета 2 типа, отягощенного саркопеническим ожирением, у лиц пожилого возраста. Фокус на плейотропные эффекты / Е. А. Трошина, В. О. Богданова, З. Р. Умархаджиева. – DOI 10.14341/omet13180 // Ожирение и метаболизм. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 35-40.

66. Турушева, А. В. Распространенность синдрома старческой астении и его влияние на функциональный статус в зависимости от используемой диагностической модели : результаты исследования «Хрусталь» / А. В. Турушева, Е. В. Фролова, Т. А. Богданова. – DOI 10.17816/RFD61632 // Российский семейный врач. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 35-43.

67. Турушева, А. В. Эволюция теории старческой астении / А. В. Турушева, Е. В. Фролова, Ж. М. Дегриз. – DOI 10.17816/mechnikov201791117-124 // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 117-124.

68. Факторы риска и неблагоприятные исходы гипогликемии у пожилых больных сахарным диабетом 2 типа (обзор литературы) / С. В. Булгакова, П. Я. Мерзлова, Д. П. Курмаев, Е. В. Тренева. – DOI 10.37586/2686-8636-1-2024-30-39 // Российский журнал гериатрической медицины. – 2024. – № 1. – С. 30-39.

69. Фархутдинова, Л. М. Об основах комплексной гериатрической оценки / Л. М. Фархутдинова. – DOI 10.20514/2226-6704-2019-9-4-245-252 // Архивъ внутренней медицины. – 2019. – Т. 9, № 4. – С. 245-252.

70. Шарова А. А. Возраст-ориентированная тактика профилактики синдрома старческой астении у пациентов с гипогликемическими состояниями при сахарном диабете второго типа / А. А. Шарова, А. У. Мурсалов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id=26939 (дата обращения: 08.10.2025)

71. Щербакова, Е. М. Старение населения мира по оценкам ООН 2022 года / Е. М. Щербакова // Демоскоп Weekly. – 2023. – № 975-976. – С. 1-30.

72. Экспертный совет по применению нового ингибитора ДПП-4 тражента (линаглиптин) в лечении сахарного диабета 2 типа. – DOI 10.14341/2072-0351-5527 // Сахарный диабет. – 2012 – Т. 15, № 2. – С. 103-104.

73. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors / A. Izzo, E. Massimino, G. Riccardi, G. Della Pepa. – DOI 10.3390/nu13010183 // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 183.

74. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis / P. Peduzzi, J. Concato, E. Kemper. – DOI 10.1016/s0895-4356(96)00236-3 // J Clin Epidemiol. – 1996. – Vol. 49, № 12. – P. 1373-1379.

75. Alkhatatbeh, M. J. Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus / M. J. Alkhatatbeh, N. A. Abdalqader, M. A. Y. Alqudah. – DOI

10.2174/1573399814666180806144937 // Curr Diabetes Rev. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. 407-413.

76. Amiel, S. A. The consequences of hypoglycaemia / S. A. Amiel. – DOI 10.1007/s00125-020-05366-3 // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64, № 5. – P. 963-970.

77. An international survey on hypoglycemia among insulin-treated type I and type II diabetes patients: Turkey cohort of the non-interventional IO HAT study / R. Emral, T. Tetiker, I. Sahin [et al.]. – DOI 10.1186/s12902-018-0238-2 // BMC Endocr Disord. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 9.

78. Analysis of the Prevalence of Sarcopenia and Its Risk Factors in the Elderly in the Chengdu Community / X. Chen, L. Hou, Y. Zhang, B. Dong. – DOI 10.1007/s12603-020-1559-1 // J Nutr Health Aging. – 2021. – Vol. 25, № 5. – P. 600-605.

79. Assessing functional status using the IADL-extended scale: results from the HELIAD study / F. Kalligerou, R. Fieo, G. P. Paraskevas [et al.]. – DOI 10.1017/S1041610219001091 // Int Psychogeriatr. – 2020. – Vol. 32, № 9. – P. 1045-1053.

80. Assessment of instrumental activities of daily living in dementia: diagnostic value of the Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living Questionnaire / S. A. Sikkes, Y. A. Pijnenburg, D. L. Knol [et al.]. – DOI 10.1177/0891988713509139 // J Geriatr Psychiatry Neurol. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 244-250.

81. Association between BMI and risk of severe hypoglycaemia in type 2 diabetes / J. S. Yun, Y. M. Park, K. Han [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabet.2018.03.006 // Diabetes Metab. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 19-25.

82. Association between hypoglycemia risk and hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Yu, A. Z. Fu, S. S. Engel [et al.]. – DOI 10.1080/03007995.2016.1176017 // Curr Med Res Opin. – 2016. – Vol. 32, № 8. – P. 1409-1416.

83. Association between severe hypoglycaemia and risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis / M. D. Gómez-Guijarro, C. Álvarez-Bueno, A. Saz-Lara [et al.]. – DOI 10.1002/dmrr.3610 // Diabetes Metab Res Rev. – 2023. – Vol. 39, № 3. – P. e3610.

84. Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus / N. Ogama, T. Sakurai, S. Kawashima [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8030319 // J Clin Med. – 2019. – Vol. 8, № 3. – P. 319.

85. Association of hypoglycaemia with the risks of arrhythmia and mortality in individuals with diabetes - a systematic review and meta-analysis / G. Li, S. Zhong, X. Wang, F. Zhuge. – DOI 10.3389/fendo.2023.1222409 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – Vol. 14. – P. 1222409.

86. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia / H. C. Gerstein, J. Bosch, G. R. Dagenais [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1203858 // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 367, № 4. – P. 319-328.

87. Beta cell aging and age-related diabetes / M. Zhu, X. Liu, W. Liu [et al.]. – DOI 10.18632/aging.202593 // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 7691-7706.

88. Bilal, A. Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial / A. Bilal, R. E. Pratley. – DOI 10.1007/s11892-018-1086-1 // Curr Diab Rep. – 2018. – Vol. 18, № 11. – P. 102.

89. Body mass index influences the plasma glucose concentration during iatrogenic hypoglycemia in people with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / P. C. Cheng, S. R. Hsu, S. T. Tu [et al.]. – DOI 10.7717/peerj.4348 // Peer J. – 2018. – Vol. 6. – P. e4348.

90. Body Roundness Index and All-Cause Mortality Among US Adults / X. Zhang, N. Ma, Q. Lin [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2024.15051 // JAMA Netw Open. – 2024. –Vol. 7, № 6. – P. e2415051.

91. Bray, G. A. Beyond BMI / G. A. Bray. – DOI 10.3390/nu15102254 // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2254.

92. Buchner, D. M. Preventing frail health / D. M Buchner, E. H. Wagner // Clin Geriatr Med. – 1992. – Vol. 8, № 1. – P. 1-17.

93. Causal associations of frailty and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional Mendelian randomization study / Y. Gao, Y. Gao, Y. Li [et al.]. – DOI 10.1097/MD.0000000000041630
// Medicine (Baltimore). – 2025. – Vol. 104, № 10. – P. e41630.

94. Chantzaras, A. Evaluating the Incidence and Risk Factors Associated With Mild and Severe Hypoglycemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes / A. Chantzaras, J. Yfantopoulos. – DOI 10.1016/j.vhri.2021.10.005 // Value Health Reg Issues. – 2022. – Vol. 30. – P. 9-17.

95. Chen, N. C. The Risk Factors of Severe Hypoglycemia in Older Patients with Dementia and Type 2 Diabetes Mellitus / N. C. Chen, C. L. Chen, F. C. Shen. – DOI 10.3390/jpm12010067 // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 67.

96. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial / B. E. de Galan, S. Zoungas, J. Chalmers [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-009-1484-7 // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52, № 11. – P. 2328-2336.

97. Consumption of Nutrition Supplements Is Associated with Less Hypoglycemia during Admission-Results from the MENU Project / E. Leibovitz, F. Moore, I. Mintser [et al.]. – DOI 10.3390/nu11081832 // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 8. – P. 1832.

98. Continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / M. Jancev, T. A. C. M. Vissers, F. L. J. Visseren [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-024-06107-6 // Diabetologia. – 2024. – Vol. 67, № 5. – P. 798-810.

99. Continuous glucose monitoring in comorbid dementia and diabetes: the evidence so far / B. D. Ergin, K. Gadsby-Davis, K. Mattishent [et al.]. – DOI 10.1177/19322968241301058 // J Diabetes Sci Technol. – 2024. – P. 19322968241301058.

100. Continuous glucose monitoring in general wards for prevention of hypoglycemia: results from the glucose telemetry system pilot study / L. G. Singh, D. L. Levitt, M. Satyarengga [et al.]. – DOI 10.1177/1932296819889640 // J Diabetes Sci Technol. – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 783-790.

101. Cryer, P. E. Hierarchy of physiological responses to hypoglycemia: relevance to clinical hypoglycemia in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. / P.

E. Cryer. – DOI 10.1055/s-2007-978997 // Horm Metab Res. – 1997. – Vol. 29, № 3. – P. 92-96.

102. Cumulative deficits better characterize susceptibility to death in elderly people than phenotypic frailty: lessons from the Cardiovascular Health Study / A. M. Kulminski, S. V. Ukraintseva, I. V. Kulminskaya [et al.]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2008.01656.x // J Am Geriatr Soc. – 2008. – Vol. 56, № 5. – P. 903.

103. Dalle, S. Pharmacological inhibitors of β-cell dysfunction and death as therapeutics for diabetes / S. Dalle, A. Abderrahmani, E. Renard. – DOI 10.3389/fendo.2023.1076343 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2023. – № 14. – P. 1076343.

104. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2) / B. Zinman, S. P. Marso, N. R. Poulter [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-017-4423-z // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61, № 1. – P. 48-57.

105. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study / T. M. Davis, S. G. Brown, I. G. Jacobs [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2009-2828 // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – Vol. 95, № 5. – P. 2240-2247.

106. Development and validation of a hypoglycemia risk prediction tool for hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin / Y. Zhang, X. L. Hu, W. R. Xu [et al.]. – DOI 10.4239/wjd.v16.i9.104290 // World J Diabetes. – 2025. – Vol. 16, № 9. – P. 104290.

107. Development and validation of a tool to identify patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia-related emergency department or hospital use / A. J. Karter, E. M. Warton, K. J. Lipska [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2017.3844 // JAMA Intern Med. – 2017. – Vol. 177, № 10. – P. 1461-1470.

108. Development and validation of an electronic health record-based risk assessment tool for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Ma, A. Alvear, P. J. Schreiner [et al.]. – DOI 10.1177/19322968231184497 // J Diabetes Sci Technol. – 2025. – Vol. 19, № 1. – P. 105-113.

109. Development of a hypoglycaemia risk score to identify high-risk individuals with advanced type 2 diabetes in DEVOTE / S. Heller, I. Lingvay, S. P. Marso [et al.]. – DOI 10.1111/dom.14208 // Diabetes Obes Metab. – 2020. – Vol. 22, № 12. – P. 2248-2256.

110. Diabetes and risk of frailty and its potential mechanisms: a prospective cohort study of older adults / E. García-Esquinas, A. Graciani, P. Guallar-Castillón [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2015.04.008 // J Am Med Dir Assoc. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 748-754.

111. Dzięgielewska-Gęsiak, S. Inflammation and Oxidative Stress in Frailty and Metabolic Syndromes-Two Sides of the Same Coin / S. Dzięgielewska-Gęsiak, M. Muc-Wierzgoń. – DOI 10.3390/metabo13040475 // Metabolites. – 2023. – Vol. 13, № 4. – P. 475.

112. Early diagnosis of frailty: Technological and non-intrusive devices for clinical detection / F. Anabitarte-García, L. Reyes-González, L. Rodríguez-Cobo [et al.]. – 10.1016/j.arr.2021.101399 // Ageing Res Rev. – 2021. – Vol. 70. – P. 101399.

113. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial / J. Rosenstock, V. Perkovic, O. E. Johansen [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2018.18269 // JAMA. – 2019. – Vol. 321, № 1. – P. 69-79.

114. Effect of short-term acute moderate-intensity resistance exercise on blood glucose in older patients with type 2 diabetes mellitus and sarcopenia / D. Zhao, W. Shi, L. Bi [et al.]. – DOI 10.1111/ggi.14437 // Geriatr Gerontol Int. – 2022. – Vol. 22, № 8. – P. 653-659.

115. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / J. B. Green, M. A. Bethel, P. W. Armstrong [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1501352 // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373, № 3. – P. 232-242.

116. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes / H. C. Gerstein, M. E. Miller, R. P. Byington [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0802743 // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2545-2559.

117. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes / S. P. Marso, D. K. McGuire, B. Zinman [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1615692 // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 377, № 8. – P. 723-732.

118. Estimation of sarcopenia prevalence in individuals at different ages from Zheijang province in China / J. Huang, F. He, X. Gu [et al.]. – DOI 10.18632/aging.202567 // Aging (Albany NY). – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 6066-6075.

119. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in frail Tunisian older adults / S. Hammami, I. Ghzaiel, S. Hammouda. – DOI 10.1371/journal.pone.0242152 // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0242152.

120. Fear of driving license withdrawal in patients with insulin-treated diabetes mellitus negatively influences their decision to report severe hypoglycemic events to physicians / J. Brož, M. Brabec, D. Janíčková Žďárská [et al.]. – DOI 10.2147/PPA.S87393 // Patient Prefer Adherence. – 2015. – Vol. 9. – P. 1367-1370.

121. Folstein, M. F. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh. – DOI 10.1016/0022-3956(75)90026-6 // J Psychiatr Res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189-198.

122. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system / D. Wilson, T. Jackson, E. Sapey, J. M. Lord. – DOI 10.1016/j.arr.2017.01.006 // Ageing Res Rev. – 2017. – Vol. 36. – P. 1-10.

123. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L. P. Fried, C. M. Tangen, J. Walston [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/56.3.m146 // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. M146-M156.

124. Frailty: Pathophysiology, Theoretical and Operational Definition(s), Impact, Prevalence, Management and Prevention, in an Increasingly Economically Developed and Ageing World / P. Doody, J. M. Lord, C. A Greig, A. C. Whittaker. – DOI 10.1159/000528561 // Gerontology. – 2023. – Vol. 69, № 8. – P. 927-945.

125. Ghouse, J. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes / J. Ghouse, J. L.

Isaksen, M. W. Skov [et al.]. – DOI 10.1111/dom.13891 // Diabetes Obes Metab. – 2020. – Vol. 22, № 2. – P. 231-242.

126. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. – DOI 10.1016/S0140-6736(23)01301-6 // Lancet. – 2023. – Vol. 402, № 10397. – P. 203-234.

127. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes / W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0808431 // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360, № 2. – P. 129-139.

128. Glucose Levels and Risk of Frailty / O. Zaslavsky, R. L. Walker, P. K. Crane [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/glw024 // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2016. – Vol. 71, № 9. – P. 1223-1229.

129. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. – DOI 10.2337/dc18-S006 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – № (Suppl 1). – P. S55-S64.

130. Hand grip strength is inversely associated with total daily insulin dose requirement in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study / D. S. Chen, Y. Q. Zhu, W. J. Ni [et al.]. – DOI 10.7717/peerj.15761 // PeerJ. – 2023. – Vol. 11. – P. e15761.

131. Harman, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry / D. Harman. – DOI 10.1093/geronj/11.3.298 // J Gerontol. – 1956. – Vol. 11, № 3. – P. 298-300.

132. HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the Diabetes and Aging Study / K. J. Lipska, E. M. Warton, E. S. Huang [et al.]. – DOI 10.2337/dc13-0610 // Diabetes Care. – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 3535-3542.

133. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial / F. Zannad, C. P. Cannon, W. C. Cushman [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(14)62225-X // Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9982. – P. 2067-2076.

134. Hemoglobin A1c modifies the association between triglyceride and time in hypoglycemia determined by flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes:

implications for individualized therapy and decision-making / Y. Liu, J. Yu, C. Ma [et al.]. – DOI 10.21037/atm-20-6344 // Ann Transl Med. – 2021. – Vol. 9, № 7. – P. 537.

135. Huang, L. Association between hypoglycemia and dementia in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million patients / L. Huang, M. Zhu, J. Ji. – DOI 10.1186/s13098-022-00799-9 // Diabetol Metab Syndr. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 31.

136. Hypoglycemia Among Patients with Type 2 Diabetes: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention Strategies / R. Silbert, A. Salcido-Montenegro, R. Rodriguez-Gutierrez [et al.]. – DOI 10.1007/s11892-018-1018-0 // Curr Diab Rep. – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 53.

137. Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty / A. H. Abdelhafiz, L. Rodríguez-Mañas, J. E. Morley, A. J. Sinclair. – DOI 10.14336/AD.2014.0330 // Aging Dis. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 156-167.

138. Hypoglycemia in patient with type 2 diabetes treated with insulin: it can happen / S. R. Heller, M. Peyrot, S. K. Oates, A. D. Taylor. – DOI 10.1136/bmjdrc-2020-001194 // BMJ Open Diabetes Res Care. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e001194.

139. Hypoglycemia Risk With SGLT2 Inhibitors or Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sulfonylureas Among Medicare Insured Adults With CKD in the United States / J. Z. Zhao, E. D. Weinhandl, A. M. Carlson, W. L. St Peter. – DOI 10.1016/j.xkme.2022.100510 // Kidney Med. – 2022. – Vol. 4, № 8. – P. 100510.

140. Hypoglycemia Unawareness-A Review on Pathophysiology and Clinical Implications / L. Hölzen, B. Schultes, S. M. Meyhöfer, S. Meyhöfer. – DOI 10.3390/biomedicines12020391 // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, № 2. – P. 391.

141. Hypoglycemia, Malnutrition and Body Composition / I. Khanimov, M. Shimonov, J. Wainstein, E. Leibovitz. – DOI 10.1007/5584_2020_526 // Adv Exp Med Biol. – 2021. – Vol. 1307. – P. 71-84.

142. Identification of predictors for mini-mental state examination and revised Hasegawa's Dementia Scale scores using MR-based brain morphometry / K. Yamashita, T. Kuwashiro, K. Ishikawa [et al.]. – DOI 1016/j.ejro.2021.100359 // Eur J Radiol Open. – 2021. – Vol. 8. – P. 100359.

143. IDF Diabetes Atlas, 11th edn / International Diabetes Federation. – Brussels, Belgium, 2025. – URL: https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/ (дата обращения: 14.01.2026).

144. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga [et al.]. – DOI 10.1016/j.diabres.2021.109119 // Diabetes Res Clin Pract. – 2022. – Vol. 183. – P. 109119.

145. Impaired incretin secretion and pancreatic dysfunction with older age and diabetes / B. Geloneze, M. da S. de Oliveira, A. C. J. Vasques [et al.]. – DOI 10.1016/j.metabol.2014.04.004 // Metabolism. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 922-929.

146. Incidence and Risk Factors Associated with Outpatient Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Nationwide Study / W. Kaewput, C. Thongprayoon, Rangsin R. [et al.]. – DOI 10.1080/07435800.2020.1792921 // Endocr. Res. – 2020. – Vol. 45, № 4. – P. 217-225.

147. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis / Y. Ikeda, T. Kubo, E. Oda [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.12778 // J Diabetes Investig. – 2018. – Vol. 9, № 4. – P. 925-936.

148. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes / A. Patel, S. J. MacMahon, J. Chalmers [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa0802987 // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2560-2572.

149. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. – 1998. – Vol. 352, № 9131. – P. 837-853.

150. Intensive glycemic control and macrovascular, microvascular, hypoglycemia complications and mortality in older (age ≥60years) or frail adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis from randomized controlled trial and observation studies / T. Crabtree, J. J. Ogendo, Y. Vinogradova. – DOI

10.1080/17446651.2022.2079495 // Expert Rev Endocrinol Metab. – 2022. – Vol. 17, № 3. – P. 255-267.

151. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association / J. S. Skyler, R. Bergenstal, R. O. Bonow [et al.]. – DOI 10.2337/dc08-9026 // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32, № 1. – P. 187-192.

152. Intensive Treatment and Severe Hypoglycemia Among Adults With Type 2 Diabetes / R. G. McCoy, K. J. Lipska, X. Yao [et al.]. – DOI 10.1001/jamainternmed.2016.2275 // JAMA Intern Med. – 2016. – Vol. 176, № 7. – P. 969-978.

153. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study / M. Puzianowska-Kuźnicka, M. Owczarz, K. Wieczorowska-Tobis [et al.]. – DOI 10.1186/s12979-016-0076-x // Immun Ageing. – 2016. – Vol. 13. – P. 21.

154. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis. Czy test Montreal Cognitive Assessment (MoCA) może być skuteczniejszy od powszechnie stosowanego Mini-Mental State Examination (MMSE) w wykrywaniu łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych u osób po 60. roku życia? / N. Ciesielska, R. Sokołowski, E. Mazur [et al.]. – DOI 10.12740/PP/45368 // Metaanaliza. Psychiatr Pol. – 2016. – Vol. 50, № 5. – P. 1039-1052.

155. Kautzky-Willer, A. Sex differences in type 2 diabetes / A. Kautzky-Willer, M. Leutner, J. Harreiter. – DOI 10.1007/s00125-023-05891-x // Diabetologia. – 2023. – Vol. 66, № 6. – P. 986-1002.

156. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. – DOI 10.1016/j.kint.2023.10.018 // Kidney Int. – 2024. – Vol. 105, № 4S. – P. S117-S314.

157. Lawton, M. P. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living / M. P. Lawton, E. M. Brody. – DOI 10.1093/geront/9.3_Part_1.179 // Gerontologist. – Vol. 9, № 3. – P. 179-186.

158. Lee, P. G. The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations / P. G. Lee, J. B. Halter. – DOI 10.2337/dc16-1732 // Diabetes Care. – 2017. – Vol. 40, № 4. – P. 444-452.

159. Leiter, L. A. Effectiveness of gliclazide MR 60 mg in the management of type 2 diabetes: analyses from the EASYDia trial / L. A. Leiter, M. V. Shestakova, I. Satman. – DOI 10.1186/s13098-018-0331-8 // Diabetol Metab Syndr. – 2018. – Vol. 10, № 30. – P. 1-8.

160. Loke, Y. K. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis / Y. K. Loke, S. Singh, C. D. Furberg. – DOI 10.1503/cmaj.080486 // CMAJ. – 2009. – Vol. 180, № 1. – P. 32-39.

161. Low glycated hemoglobin level is associated with severity of frailty in Japanese elderly diabetes patients / I. Yanagita, Y. Fujihara, T. Eda [et al.]. – DOI 10.1111/jdi.12698 // J Diabetes Investig. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. 419-425.

162. Low Lean Mass With and Without Obesity, and Mortality: Results From the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey / J. A. Batsis, T. A. Mackenzie, R. T. Emeny [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/glx002 // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 1445-1451.

163. Malnutrition and hypoglycemia risk among patients with diabetes mellitus / I. Khanimov, J. Wainstein, M. Shimonov, E. Leibovitz // J Food Sci Nutr. – 2019. – URL: https://www.heraldopenaccess.us/openaccess/malnutrition-and-hypoglycemia-risk-among-patients-with-diabetes-mellitus (дата обращения: 16.01.2026.)

164. Malnutrition risk is associated with hypoglycemia among general population admitted to internal medicine units. Results from the MENU study / E. Leibovitz, H. Adler, S. Giryes [et al.]. – DOI 10.1038/s41430-018-0143-9 // Eur J Clin Nutr. – 2018. – Vol. 72, № 6. – P. 888-893.

165. Malnutrition Screening and Assessment in Hospitalised Older People: a Review / E. Dent, E. O. Hoogendijk, R. Visvanathan, O. R. L. Wright. – DOI

10.1007/s12603-019-1176-z // J Nutr Health Aging. – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 431-441.

166. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia / J. Sanz-Cánovas, A. López-Sampalo, L. Cobos-Palacios [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph19148677 // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, № 14. – P. 8677.

167. Mattishent, K. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis / K. Mattishent, Y. K. Loke. – DOI 10.1111/dom.12587 // Diabetes Obes Metab. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 135-141.

168. Mattishent, K. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents / K. Mattishent, Y. K. Loke. – DOI 10.3389/fendo.2021.571568 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2021. – Vol. 12. – P. 571568.

169. Metabolic Syndrome and Sarcopenia / H. Nishikawa, A. Asai, S. Fukunishi [et al.]. – DOI 10.3390/nu13103519 // Nutrients. – 2021 – Vol. 13, № 10. – P. 3519.

170. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage / J. P. Clément, R. F. Nassif, J. M. Léger, F. Marchan // Encephale. – 1997. – Vol. 23, № 2. – P. 91-99.

171. Models, definitions, and criteria of frailty / D. B. Hogan, C. MacKnight, H. Bergman // Aging Clin Exp Res. – 2003. – Vol. 15, № 3 Suppl. – P. 1-29.

172. Monami, M. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis / M. Monami, N. Marchionni, E. Mannucci. – DOI 10.1016/j.diabres.2008.04.007 // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – Vol. 81, № 2. – P. 184-189.

173. Morgan, R. K. Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises / R. K. Morgan, Y. Cortes, L. Murphy. – DOI 10.1111/jsap.12911 // J Small Anim Pract. – 2018. – Vol. 59, № 11. – P. 659-669.

174. Mortality Risk of Sarcopenia and Malnutrition in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / S. Yamamoto, Y. Hashimoto, F. Takahashi [et al.]. – DOI 10.3390/nu17162622 // Nutrients. – 2025. – Vol. 17, № 16. – P. 2622.

175. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia / P. Bramlage, A. K. Gitt, C. Binz [et al.]. – DOI 10.1186/1475-2840-11-122 // Cardiovasc Diabetol. – 2012. – Vol. 11. – P. 122.

176. Park, S. H. Performance of the Geriatric Depression Scale-15 with Older Adults Aged over 65 Years: An Updated Review 2000-2019 / S. H. Park, M. J. Kwak. – DOI 10.1080/07317115.2020.1839992 // Clin Gerontol. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. 83-96.

177. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial / Z. Punthakee, M. E. Miller, L. J. Launer [et al.]. – DOI 10.2337/dc11-1855 // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 787-793.

178. Predicting hypoglycemia in elderly inpatients with type 2 diabetes: the ADOCHBIU model / R. T. Zhang, Y. Liu, C. Sun [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2024.1366184 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P. 1366184.

179. Predictive Effect of Triglyceride Glucose-Related Parameters, Obesity Indices, and Lipid Ratios for Diabetes in a Chinese Population: A Prospective Cohort Study / X. Li, M. Sun, Y. Yang [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.862919 // Front Endocrinol (Lausanne). – 2022. – Vol. 13. – P. 862919.

180. Predictive factors of hypoglycemia in type 2 diabetes: a prospective study using machine learning / M. Shabestari, A. Mehrabbeik, S. Barbieri [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-025-03030-7 // Sci Rep. – 2025. – Vol. 15. – P. 18143.

181. Predictors of Quality of Life and Other Patient-Reported Outcomes in the PANORAMA Multinational Study of People With Type 2 Diabetes / C. Bradley, E. Eschwège, P. de Pablos-Velasco [et al.]. – DOI 10.2337/dc16-2655 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41, № 2. – P. 267-276.

182. Prevalence and Incidence of Hypoglycaem ia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies / C. L. Edridge, A. J. Dunkley, D. H. Bodicoat [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0126427 // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0126427.

183. Prevalence of multidimensional frailty and pre-frailty in older people in different settings: A systematic review and meta-analysis / N. Veronese, C. Custodero, A. Cella [et al.]. – DOI 10.1016/j.arr.2021.101498 // Ageing Res Rev. – 2021 – Vol. 72. – P. 101498.

184. Recurrent hospitalizations for severe hypoglycemia and hyperglycemia among U. S. adults with diabetes / R. G. McCoy, J. Herrin, K. J. Lipska, N. D. Shah. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.007 // J Diabetes Complications. – 2018. – Vol. 32, № 7. – P. 693-701.

185. Rehni, A. K. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes / A. K. Rehni, K. R. Dave. – DOI 10.1007/s12035-018-1044-6 // Mol Neurobiol. – 2018. – Vol. 55, № 12. – P. 9075-9088.

186. Relationship between HbA1c on target, risk of silent hypoglycemia and glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus / B. Engler, C. Koehler, C. Hoffmann [et al.]. – DOI10.1055/s-0030-1262874 // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2011. – Vol. 119, № 1. – P. 59-61.

187. Retinal Microvascular Density and Perfusion during an Insulin-Induced Hypoglycemia Episode: A Warning Call / G. González-Saldivar, J. G. González-González, D. R. Chow [et al.]. – DOI 10.1155/2023/9928582 // Int J Clin Pract. – 2023. – Vol. 2023. – P. 9928582.

188. Revalidation of the Hypoglycemia Risk Stratification Tool Using ICD-10 Codes / A. J. Karter, E. M. Warton, H. H. Moffet [et al.]. – DOI 10.2337/dc18-2154 // Diabetes Care. – 2019. – Vol. 42, № 4. – P. e58-e59.

189. Rhee, C. M. Novel approaches to hypoglycemia and burnt-out diabetes in chronic kidney disease / C. M. Rhee, K. Kalantar-Zadeh, K. R. Tuttle. – DOI 10.1097/MNH.0000000000000756 // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2022. – Vol. 31, № 1. – P. 72-81.

190. Risk factors and prediction of hypoglycaemia using the Hypo-RESOLVE cohort: a secondary analysis of pooled data from insulin clinical trials / J. Mellor, D. Kuznetsov, S. Heller [et al.]. – DOI 10.1007/s00125-024-06177-6 // Diabetologia. – 2024. – Vol. 67, № 8. – P. 1588-1601.

191. Sarcopenia as a Little-Recognized Comorbidity of Type II Diabetes Mellitus: A Review of the Diagnosis and Treatment / C. Vendrell, E. García Tercero, J. B. Moro Hernández, B. A. Cedeno-Veloz. – DOI 10.3390/nu15194149 // Nutrients. – 2023. – Vol. 15, № 19. – P. 4149.

192. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis / A. J. Cruz-Jentoft, G. Bahat, J. Bauer [et al.]. – DOI 10.1093/ageing/afy169 // Age Ageing. – 2019. – Vol. 48, № 1. – P. 16-31.

193. Schopman, J. E. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes / J. E. Schopman, J. Geddes, B. M. Frier. – DOI 10.1016/j.diabres.2009.10.013 // Diabetes Res Clin Pract. – 2010. – Vol. 87, № 1. – P. 64-68.

194. Sergi, G. Assessing appendicular skeletal muscle mass with bioelectrical impedance analysis in free-living Caucasian older adults / G. Sergi, M. De Rui, N. Veronese [et al.]. – DOI 10.1016/j.clnu.2014.07.010 // Clin Nutr. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 667-673.

195. Severe hypoglycaemia in elderly patients with type 2 diabetes and coexistence of cardiovascular history / P. Piątkiewicz, B. Buraczewska-Leszczyńska, R. Kuczerowski [et al.]. – DOI 10.5603/KP.a2016.0043 // Kardiol Pol. – 2016. – Vol. 74, № 8. – P. 779-785.

196. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study / I. Feinkohl, P. P. Aung, M. Keller [et al.]. – DOI 10.2337/dc13-1384 // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 2. – P. 507-515.

197. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry / A. P. Kong, X. Yang, A. Luk [et al.]. – DOI 10.2337/dc13-2507 // Diabetes Care. – 2014. – Vol. 37, № 4. – P. 1024-1031.

198. Sex difference in the association between malnutrition and hypoglycemia in hospitalized patients / N. Gur Arieh, H. Adler, I. Khanimov [et al.]. – DOI 10.23736/S2724-6507.20.03143-0 // Minerva Endocrinol (Torino). – 2021. – Vol. 46, № 3. – P. 303-308.

199. The association between dementia and the risk of hypoglycaemia events among patients with diabetes mellitus: a propensity-score matched cohort analysis / A. A. Alsharif, I. C. K. Wong, T. Ma [et al.]. – DOI 10.3389/fmed.2023.1177636 // Front Med (Lausanne). – 2023. – Vol. 10. – P. 1177636.

200. The association between glucose fluctuation with sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus / G. C. Ma, L. L. Zou, W. Dai [et al.]. – DOI https://doi.org/10.26355/eurrev_202303_31557 // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2023. – Vol. 27, № 5. – P. 1912-1920.

201. The association between hypoglycemia and glycemic variability in elderly patients with type 2 diabetes: a prospective observational study / T. Handa, A. Nakamura, A. Miya [et al.]. – DOI 10.1186/s13098-021-00656-1 // Diabetol Metab Syndr. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 37.

202. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study / M. E. Miller, D. E. Bonds, H. C. Gerstein [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.b5444 // BMJ. – 2010. – Vol. 340. – P. b5444.

203. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients / B. Vellas, Y. Guigoz, P. J. Garry [et al.]. – DOI 10.1016/s0899-9007(98)00171-3 // Nutrition. – 1999. – Vol. 15, № 2. – P. 116-122.

204. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample / S. Borson, J. M. Scanlan, P. Chen, M. Ganguli. – DOI 10.1046/j.1532-5415.2003.51465.x // J Am Geriatr Soc. 2003. – Vol. 51, № 10. – P. 1451-1454.

205. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian [et al]. – DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x // J Am Geriatr Soc. – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695-699.

206. The prevalence of frailty among community-dwelling older adults with diabetes: A meta-analysis / L. N. Kong, Q. Lyu, H. Y. Yao [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijnurstu.2021.103952 // Int J Nurs Stud. – 2021. – Vol. 119. – P. 103952.

207. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / D. LeRoith, G. J. Biessels, S. S. Braithwaite [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2019-00198 // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 104, № 5. – P. 1520-1574.

208. Triglyceride is an independent predictor of type 2 diabetes among middle-aged and older adults: a prospective study with 8-year follow-ups in two cohorts / J. Zhao, Y. Zhang, F. Wei [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-019-02156-3 // J Transl Med. – 2019. – Vol. 17, № 1. – P. 403.

209. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia / S. Chatterjee, S. A. Peters, M. Woodward [et al.]. – DOI 10.2337/dc15-1588 // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39, № 2. – P. 300-307.

210. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications / E. Młynarska, W. Czarnik, N. Dzieża [et al.]. – DOI 10.3390/ijms26031094 // Int J Mol Sci. – 2025. – Vol. 26, № 3. – P. 1094.

211. Usefulness of the 15-item geriatric depression scale (GDS-15) for classifying minor and major depressive disorders among community-dwelling elders / C. Shin, M. H. Park, S. H. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.jad.2019.08.053 // J Affect Disord. – 2019. – Vol. 259. – P. 370-375.

212. Verberne, A. J. Neural pathways that control the glucose counterregulatory response / A. J. Verberne, A. Sabetghadam, W. S. Korim. – DOI 10.3389/fnins.2014.00038 // Front Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 38.

213. Watts, A. G. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation / A. G. Watts, C. M. Donovan. – DOI 10.1016/j.yfrne.2009.10.006 // Front Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 32-43.

214. World Social Report 2023: leaving no one behind in an ageing world. – New York: UN, 2023. – 149 p. – https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesa_pd_2023_wsr-fullreport.pdf (дата обращения: 18.01.2026).

215. Yun, J. S. Avoiding or coping with severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes / J. S. Yun, S. H. Ko. – DOI 10.3904/kjim.2015.30.1.6 // Korean J Intern Med. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 6-16.

216. Yun, J. S. Risk Factors and Adverse Outcomes of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus / J. S. Yun, S. H. Ko. – DOI 10.4093/dmj.2016.40.6.423 // Diabetes Metab J. – 2016. – Vol. 40, № 6. – P. 423-432