

## Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа: за и против

С. В. Яргин, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

**Резюме.** Своевременное назначение инсулина позволяет быстро нормализовать уровень гликемии. Показания к ранней инсулинотерапии часто возникают при дефиците инсулина у молодых пациентов с низкой массой тела, у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при ранней манифестации микроагипатических осложнений, при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией. Адекватная инсулинотерапия уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, другие ткани и органы от повреждения. Вместе с тем существует мнение, что ввиду неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина и появления новых сахароснижающих препаратов инсулинотерапию нужно начинать как можно позже. К нежелательным эффектам относятся риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Обсуждаются комбинации инсулинотерапии с другими сахароснижающими препаратами и ее особенности в пожилом возрасте. Отмечена тенденция увеличения с возрастом целевых уровней гликемии. Очевидно, что подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, гликемический контроль, противодиабетические препараты, инсулин.

**Для цитирования:** Яргин С. В. Ранний старт инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа: за и против // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 06-09. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.001

## Early start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: pros and cons

S. V. Yargin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** The timely insulin administration can promptly normalize the blood glucose level. Indications for early insulin therapy include severe insulin deficiency often in young patients with low body weight; sarcopenia, cachexia and chronic infections especially in elder patients; early manifestation of microangiopathic complications, insufficient effectiveness of two- or three-component combinations of anti-diabetic drugs, severe symptoms associated with hyperglycemia. Adequate insulin therapy reduces lipotoxicity, protects beta cells, other tissues and organs from damage. At the same time, there is an opinion that, in view of adverse effects of exogenous insulin and appearance of new anti-diabetic drugs, the insulin therapy should be started as late as possible. Adverse effects include the risk of hypoglycemia, weight gain and possibly also cardiovascular complications. Combinations of insulin with other hypoglycemic drugs and special features of insulin therapy in elder patients are discussed. There is a tendency for the target glycemic levels to increase with age. Obviously, the approach must be individual, taking into account age, clinical and laboratory data, comorbidities, preferences and possibilities of patients.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, glycemic control, anti-diabetic drugs, insulin.

**For citation:** Yargin S. V. Early start of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: pros and cons // Lechaschy Vrach. 2021; 3 (24): 06-09. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.001

**С**воевременное назначение инсулина при сахарном диабете 2 типа (СД 2 типа) позволяет быстро нормализовать уровень глюкозы. Даже при значительной гипергликемии адекватная инсулинотерапия (Ит) уменьшает липо- и глюкозотоксичность, защищает бета-клетки, сосуды, другие ткани и органы от повреждающего действия гипергликемии [1, 2]. Имеются данные в пользу восстановления функции бета-клеток при Ит [3, 4]. Ит замедляет прогрессирование СД 2 типа [2, 5], снижает риск осложнений, улучшает перфузию миокарда [1, 6]. Сообщалось, что ранняя Ит может привести к ремиссии диабета, которая продолжается после отмены Ит [2-4]. Стимуляция секреции инсулина может рано или поздно

привести к снижению функции бета-клеток. Помимо инсулина, действие следующих препаратов не связано со стимуляцией бета-клеток: метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ2), тиазолидиндионы, акарбоза. Имеются экспериментальные данные в пользу того, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (АР ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) способствуют сохранению бета-клеток, их пролиферации или неогенезу, но прямые доказательства клинически значимого эффекта у человека отсутствуют. В то же время длительная стимуляция может вести к дисфункции бета-клеток [7].

Ит обычно рекомендуют, если изменение образа жизни и пероральные сахароснижающие препараты не позволили достичь целевого уровня HbA<sub>1c</sub> [8-12]. Ит назначают в момент

Контактная информация: sjargin@mail.ru

постановки диагноза СД 2 типа при тяжелой гипергликемии со значительным дефицитом инсулина (кетоз, снижение массы тела) и выраженной симптоматикой [2]. Показания к ранней Ит возникают при дефиците инсулина (часто у молодых пациентов с низкой массой тела); у пожилых больных с саркопенией, кахексией, хроническими инфекциями; при тяжелом аутоиммунном СД, ранней манифестации микроangiопатических осложнений, при недостаточной эффективности двух- или трехкомпонентных схем; при выраженной симптоматике, связанной с гипергликемией (слабость, инфекции, кожные заболевания, эректильная дисфункция, никтурия). Концепция ранней Ит с целью защиты бета-клеток и достижения ремиссии набирает популярность [1, 2]. В то же время существует точка зрения, что ввиду появления новых сахароснижающих препаратов и неблагоприятных эффектов экзогенного инсулина Ит нужно начинать как можно позже [13].

При Ит, особенно у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью, повышен риск гипогликемии, увеличения массы тела и, возможно, сердечно-сосудистых осложнений. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу [7]. Тяжелая гипергликемия и другие нежелательные эффекты более вероятны при неадекватной Ит. Увеличение веса более значительно при использовании смесей («премиксов») инсулинов пролонгированного и короткого действия [2]. При Ит отмечена корреляция сахароснижающего эффекта с увеличением массы тела [14]. В исследовании, сравнивавшем Ит и иДПП-4 как варианты терапии второй линии, Ит была ассоциирована с увеличением массы тела, общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском тяжелой гипогликемии [15]. В свою очередь тяжелая гипогликемия ассоциирована с основными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (MACE), аритмией и другими осложнениями [2]. Наконец, Ит сопряжена с рядом неудобств и трудностей, особенно для пожилых пациентов. Надежды на будущее связаны с внедрением сенсорных дозаторов с системой регулирования гликемии. Дозаторы (инсулиновые помпы) — актуальная тема [16], которая выходит за рамки настоящего обзора.

## Комбинации инсулинотерапии с метформином, АР ГПП-1 и иНГЛТ2

Базальный инсулин часто добавляют к пероральным сахароснижающим препаратам. При отсутствии противопоказаний прием метформина можно продолжать вместе с Ит. Считается рациональным добавление Ит к комбинации «АР ГПП-1 + метформин» ввиду комплементарности эффектов [2]. Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейское общество кардиологов (ESC) недавно расширили показания к использованию АР ГПП-1 и иНГЛТ2 [7, 9]. Согласно систематическому обзору [17], комбинация «Ит + АР ГПП-1» эффективна и безопасна. К ее преимуществам относят относительно низкий риск гипогликемии, малые дозы инсулина и высокую комплаентность. Эффективность гликемического контроля с помощью комбинации «базальный инсулин + АР ГПП-1» приблизительно соответствовала таковой базального + прандиального инсулина, однако первая комбинация снижает массу тела. Согласно обзору и метаанализу, комбинация «базальный инсулин + АР ГПП-1» имеет преимущество также в отношении риска гипогликемических состояний [18].

Ввиду тенденции к росту  $HbA_{1c}$  при СД 2 типа важно своевременно добавить Ит с целью защиты бета-клеток от липо- и глюкозотоксичности, а также для анаболического воздействия на мускулатуру. В частности, с этой целью применяются комбинации «инсулин + АР ГПП-1»: «инсулин гларгин + ликсисенатид» или «деглюдек + лираглутид». В сопоставлении с отдельными компонентами эти комбинации характеризовались сравнимой или более высокой эффективностью, комплаентностью и безопасностью, если не считать некоторого увеличения массы тела [19]. Как уже отмечалось, инсулин дает возможность гибкого и эффективного контроля гликемии. Ит и иНГЛТ2 комплементарны; сообщалось, что иНГЛТ2 повышают чувствительность тканей к инсулину. Согласно метаанализу эта комбинация эффективно снижает  $HbA_{1c}$  и массу тела [20].

## Интенсивный гликемический контроль и профилактика осложнений

Сердечно-сосудистая патология в значительной мере определяет прогноз СД 2 типа. Исследование UGDP сравнивало сердечно-сосудистые конечные точки при Ит с диетой + плацебо. В исследовании продолжительностью 13 лет участвовали 600 пациентов. Различий в заболеваемости инфарктом миокарда, сердечно-сосудистой и общей смертности между группами не выявлено [21]. В исследовании DIGAMI Ит снижала смертность больных с СД 2 типа после перенесенного инфаркта миокарда. В исследовании DIGAMI-2 было уточнено, что при одинаковом уровне гликемического контроля инсулин не имеет преимуществ перед другими сахароснижающими препаратами. В то же время выявлена связь уровней глюкозы и  $HbA_{1c}$  со смертностью больных СД 2 типа после инфаркта миокарда [22].

Исследование ORIGIN продолжительностью 6,2 года задействовало 12 537 пациентов (12% с предиабетом, 88% — с недавно диагностированным СД 2 типа). Опытная группа получала инсулин гларгин, контрольная группа — стандартную терапию. Между группами не найдено различий по общей смертности и сердечно-сосудистым конечным точкам (исходам — outcomes). Среди пациентов с предиабетом в группе Ит была снижена частота перехода в манифестный диабет. В то же время в группе Ит отмечено повышение массы тела пациентов и учащение эпизодов тяжелой гипергликемии (5,7% против 1,8%), которая, в свою очередь, ассоциирована с риском сердечно-сосудистых осложнений (MACE, смерть при явлениях аритмии) [23]. Согласно более позднему анализу данных ORIGIN, риск сердечно-сосудистых конечных точек в группе Ит оказался ниже, чем при стандартной терапии [24]. В исследовании UKPDS продолжительностью 10 лет [25] интенсивный гликемический контроль (ИГК) посредством Ит сопровождался снижением  $HbA_{1c}$  и увеличением массы тела. ИГК снижал риск инфаркта миокарда к концу исследования на 21% при отсутствии статистически достоверного влияния на связанную с диабетом и общую смертность. Однако ретроспективный анализ когорты UKPDS показал эффективность ИГК в отношении смертности от всех причин [26]. Исследование выявило также протективный эффект ИГК против микроangiопатических осложнений [25, 26].

Недавние исследования ACCORD, ADVANCE и VADT не выявили статистически достоверного снижения смертности и риска макроangiопатических осложнений СД 2 типа под действием ИГК, а в исследовании ACCORD в тех же условиях ИГК отмечено статистически достоверное повышение

сердечно-сосудистой и общей смертности [7]. Как отмечалось выше, снижение смертности под действием ИГК зафиксировано в более раннем исследовании UKPDS. Однако ADVANCE, ACCORD и VADT включали больных в среднем старшего возраста, с большей длительностью СД 2 типа; по-видимому, их контингент лучше соответствовал генеральной совокупности больных СД 2 типа. Результаты трех более поздних исследований актуальнее в связи с использованием современной терапии. Что касается микроангиопатических осложнений, то в исследованиях ACCORD, ADVANCE и VADT отмечено замедленное прогрессирование альбуминурии в условиях ИГК (в ACCORD статистическая достоверность исчезла под конец исследования). ИГК снижал частоту нефропатии в ADVANCE, но не влиял на заболеваемость диабетической ретинопатией. Согласно ретроспективному анализу данных ADVANCE, в группе ИГК отмечено снижение частоты хронической почечной патологии (но не смертности от нее). Однако ввиду малого числа случаев выраженной нефропатии к этим данным предлагалось относиться с осторожностью; различия могли быть связаны с относительно низким артериальным давлением в группе ИГК. В исследовании ACCORD имелись достоверные различия между группами ИГК и стандартного гликемического контроля по частоте ампутаций, периферической нейропатии, снижению остроты зрения и операций по поводу катаракты. Напомним, однако, что смертность в ACCORD была выше в группе ИГК [7].

Известно, что ИГК сопровождается повышенным риском гипогликемии и другими побочными эффектами, снижением качества жизни многих больных и значительными затратами. Имеется обоснованное мнение, что риски ИГК могут превысить ожидаемую пользу по мере увеличения возраста и длительности СД 2 типа. ИГК может быть показан относительно молодым больным СД 2 типа, однако пациентам старшего возраста с сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы [27, 28]. Очевидно, что подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов.

## Инсулиноterapia в пожилом возрасте

Средний возраст пациентов СД 2 типа в последнее время увеличивается; вместе с возрастом нарастают риски осложнений, в том числе связанные с гипогликемией. Предложены рекомендации по менеджменту СД 2 типа в пожилом возрасте [8, 29]. В отношении Ит представляет интерес следующее. Ит начинают при недостижимости целевых уровней с помощью двух- или трехкомпонентных схем. Добавление инсулина гларгин к пероральной терапии улучшает гликемический контроль и снижает риск гипогликемии в сравнении с усиленной неинсулиновой терапией («метформин + глибенкламид» или др.) [30]. Инсулины гларгин и детемир примерно одинаково эффективны у молодых и пожилых пациентов, их применение сопровождается низкой частотой гипогликемии [29]. Известно, что тяжелая гипогликемия у лиц пожилого возраста сопряжена с риском церебральных и сердечно-сосудистых осложнений, особенно при наличии атеросклероза.

Общая ослабленность (frailty) и саркопения нередки в пожилом возрасте. Саркопения ассоциирована с инсулинорезистентностью, низкой физической активностью и психосоциальными проблемами. Саркопения может наблюдаться при кахексии или сочетаться с ожирением. Инсулин

обладает анаболическим действием и усиливает синтез белков, соответственно, Ит применялась при кахексии. Иногда приходится балансировать между рисками, связанными с гипогликемией и недостатком инсулина. Отметим, что многие пациенты пожилого возраста по сравнению с молодыми получают меньше пользы от метформина, а также от иНГЛТ2 и АР ГПП-1, которые снижают массу тела [2, 29]. Сообщалось, что лишний вес с индексом массы тела  $\leq 31\text{--}34\text{ кг/м}^2$  при СД 2 типа не сопровождается увеличением смертности [31]. По-видимому, у пожилых пациентов снижение массы тела с помощью лекарственных средств не увеличивает ожидаемую продолжительность жизни [2]. Особое значение в пожилом возрасте имеют артериальная гипертензия и дислипидемия.

Ит в пожилом возрасте требует индивидуализации. Как правило, у пожилых предпочтительны относительно простые схемы Ит, в особенности при коморбидности и ослабленности организма. Целевые уровни  $\text{HbA}_{1c}$  и глюкозы должны определяться с учетом возраста, показателей физического и психического здоровья, сопутствующих заболеваний и социально-экономических условий. Отмечается тенденция увеличения с возрастом целевых уровней вплоть до рекомендаций гликемического контроля только при наличии связанных с гипергликемией симптомов [11].

## Заключение

Своевременное начало Ит при СД 2 типа дает возможность эффективного гликемического контроля, уменьшения липо- и глюкозотоксичности, а также защиты бета-клеток. По-видимому, стимулирующие секрецию инсулина препараты рано или поздно способствуют истощению бета-клеток. Помимо инсулина действие следующих лекарственных средств не связано со стимуляцией бета-клеток: метформин, иНГЛТ-2, тиазолидиндионы, акарбоза.

Выделяют следующие группы показаний к ранней Ит при СД 2 типа:

- 1) при постановке диагноза диабета с тяжелой гипергликемией, значительным дефицитом инсулина и выраженной симптоматикой;
- 2) в комбинации с другими сахароснижающими препаратами при невозможности поддержания целевого уровня  $\text{HbA}_{1c}$ , при выявлении у пациента связанных с диабетом осложнений, хронических инфекций, саркопении или другой сопутствующей патологии, на которую можно воздействовать с помощью инсулина;
- 3) острые заболевания, тяжелые инфекции, необходимость хирургической операции.

К нежелательным эффектам Ит относятся гипогликемия и увеличение массы тела. Гиперинсулинемия сама по себе может способствовать дислипидемии и атеросклерозу. По мере увеличения возраста связанные с ИГК риски могут превысить ожидаемую пользу. ИГК имеет смысл у относительно молодых больных СД 2 типа, однако пациентам старшего возраста с латентной или явной сердечно-сосудистой патологией ИГК может принести больше нежелательных эффектов, чем пользы. Очевидно, подход должен быть индивидуальным с учетом возраста, клинико-лабораторных показателей, сопутствующих заболеваний, предпочтений и возможностей пациентов. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

# Литература/References

1. Owens D. R. Clinical evidence for the earlier initiation of insulin therapy in type 2 diabetes // *Diabetes Technol Ther.* 2013; 15 (9): 776-785.
2. Hanefeld M., Fleischmann H., Siegmund T., Seufert J. Timely insulin therapy in type 2 diabetes within the framework of individualised treatment: 2020 update // *Diabetes Ther.* 2020; 11 (8): 1645-1666.
3. Li Y., Xu W., Liao Z. et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function // *Diabetes Care.* 2004; 27 (11): 2597-2602.
4. Weng J., Li Y., Xu W. et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial // *Lancet.* 2008; 371 (9626): 1753-1760.
5. Pistrosch F., Kohler C., Schaper F. et al. Effects of insulin glargine versus metformin on glycemic variability, microvascular and beta-cell function in early type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* 2013; 50 (4): 587-595.
6. Meneghini L. F. Early insulin treatment in type 2 diabetes: what are the pros? // *Diabetes Care.* 2009; 32 (Suppl 2): S266-S269.
7. Яргин С. В. Некоторые аспекты лекарственной терапии сахарного диабета 2-го типа у лиц с избыточной массой тела // *Международ. эндокринол. журнал.* 2019; 15 (5): 410-418.  
[Yargin S. V. Nekotoryye aspekty lekarstvennoy terapii sakharnogo diabeta 2-go tipa u lits s izbytochnoy massoy tela [Some aspects of drug therapy for type 2 diabetes mellitus in overweight individuals] *Mezhdunar. endokrinol. zhurnal.* 2019; 15 (5): 410-418.]
8. Davies M. J., D'Alessio D. A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetes Care.* 2018; 41 (12): 2669-2701.
9. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // *Eur Heart J.* 2020; 41 (2): 255-323.
10. Buse J. B., Wexler D. J., Tsapas A. et al. 2019 update to: management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Diabetologia.* 2020; 63 (2): 221-228.
11. Riddle M. C., Gerstein H. C., Holman R. R. et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks // *Diabetes Care.* 2018; 41 (6): 1121-1124.
12. Дедов И. И., Шестакова М. В. Клинические рекомендации оптимизация и интенсификация инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа. М.: Российская ассоциация эндокринологов, 2015.  
[Dedov I. I., Shestakova M. V. Klinicheskiye rekomendatsii optimizatsiya i intensifikatsiya insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa. [Clinical guidelines optimization and intensification of insulin therapy in type 2 diabetes mellitus.] M.: Rossiyskaya assotsiatsiya endokrinologov, 2015.]
13. Jacob S. Insulintherapie bei Typ-2-Diabetes – so spät wie möglich! // *Dtsch Med Wochenschr.* 2016; 141 (8): 579-580.
14. Yki-Järvinen H., Kauppila M., Kujansuu E. et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med.* 1992; 327 (20): 1426-1433.
15. Nystrom T., Bodegard J., Nathanson D. et al. Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017; 123: 199-208.
16. Древалъ А. В. Помповая инсулинотерапия и непрерывное мониторирование гликемии. М.: Гэотар-Медиа, 2020.  
[Dreval' A. V. Pomповaya insulinoterapiya i nepreryvnoye monitorirovaniye glikemii. [Insulin pump therapy and continuous glycemic monitoring.] M.: Geotar-Media, 2020.]
17. Cimmaruta D., Maiorino M. I., Scavone C. et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review // *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (sup. 2): 77-83.
18. Eng C., Kramer C. K., Zinman B., Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.* 2014; 384 (9961): 2228-2234.
19. Wysham C. H., Campos C., Kruger D. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (iDegLira) and insulin glargine U100/lixisenatide (iGlarLixi), two novel co-formulations of a basal insulin and a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, in patients with diabetes not adequately controlled on oral antidiabetic medications // *Clin Diabetes.* 2018; 36 (2): 149-159.
20. Tang H., Cui W., Li D. et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19 (1): 142-147.
21. Genuth S. Exogenous insulin administration and cardiovascular risk in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus // *Ann Intern Med.* 1996; 124 (1 Pt 2): 104-109.
22. Malmberg K., Ryden L., Wedel H. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity // *Eur Heart J.* 2005; 26 (7): 650-661.
23. Origin Trial Investigators. Gerstein H. C., Bosch J. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N Engl J Med.* 2012; 367 (4): 319-328.
24. Origin Trial Investigators; Mellbin L. G., Ryden L. et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial // *Eur Heart J.* 2013; 34 (40): 3137-3144.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet.* 1998; 352 (9131): 837-853.
26. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2008; 359 (15): 1577-1589.
27. Друк И. В., Нечаева Г. И. Сахарный диабет 2-го типа для кардиологов. М.: МИА, 2017.  
[Druk I. V., Nechaeva G. I. Sakharnyy diabet 2-go tipa dlya kardiologov. [Diabetes mellitus type 2 for cardiologists.] M.: MIA, 2017.]
28. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
29. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Meneilly G. S., Knip A. et al. Diabetes in Older People // *Can J Diabetes.* 2018; 42 Suppl 1: S283-S295.
30. Papa G., Fedele V., Chiavetta A. et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: Open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs // *Acta Diabetol.* 2008; 45: 53-59.
31. Kwon Y., Kim H. J., Park S. et al. Body mass index-related mortality in patients with type 2 diabetes and heterogeneity in obesity paradox studies: a dose-response meta-analysis // *PLoS One.* 2017; 12 (1): e0168247.