

# Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: фокус на пациентов пожилого возраста

Н.А. Петунина, И.А. Кузина<sup>✉</sup>, mia986@mail.ru, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, А.О. Щетинина, М.В. Хачатуров

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

## Резюме

Распространенность сахарного диабета 2-го типа среди лиц пожилого возраста растет с каждым годом. К основным патогенетическим механизмам СД2 в пожилом возрасте можно отнести нарушение микробиоты кишечника, клеточное старение, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, а также иммунные и воспалительные процессы. Короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые микробиотой кишечника, влияют на процессы воспаления в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Клеточное старение сопровождается секрецией цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз, усугубляя провоспалительное состояние и усиливая инсулинорезистентность. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция способствуют снижению синтеза АТФ и увеличению образования активных форм кислорода. Изменения в иммунной системе в пожилом возрасте способствуют аутоиммунным процессам и системному воспалению. Клиническими особенностями сахарного диабета в пожилом возрасте являются бессимптомное течение, нарушенное распознавание гипогликемии, нарушение когнитивных функций и мышечная атрофия. Прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток при СД2 требует назначения инсулинотерапии многим пациентам. Двухфазные инсулины позволяют контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию, просты в использовании и показаны к применению у пациентов с размеренным образом жизни, испытывающих сложности с подсчетом хлебных единиц. Однако стоит помнить о взвешенном подходе к назначению инсулинотерапии и возможности деинтенсификации лечения.

**Ключевые слова:** прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток, клеточное старение, бессимптомное течение, инсулиноterapia, двухфазный инсулин 25

**Для цитирования:** Петунина НА, Кузина ИА, Тельнова МЭ, Гончарова ЕВ, Мартиросян НС, Щетинина АО, Хачатуров МВ. Инсулиноterapia при сахарном диабете 2-го типа: фокус на пациентов пожилого возраста. *Медицинский совет.* 2024;18(6):16–22. <https://doi.org/10.21518/ms2024-127>.

**Конфликт интересов:** статья опубликована при поддержке компании «Герофарм». Это никак не повлияло на мнение авторов.

## Insulin therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina<sup>✉</sup>, mia986@mail.ru, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosyan, Anna O. Shchetinina, Mikhail V. Khachaturov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

The prevalence of type 2 diabetes among older people is increasing every year. The main pathogenetic mechanisms of type 2 diabetes in elderly patients include disruption of the intestinal microbiota, cellular aging, oxidative stress and mitochondrial dysfunction, immune and inflammatory processes. Short-chain fatty acids produced by the intestinal microbiota influence inflammatory processes in pancreatic  $\beta$ -cells. Cellular senescence causes the secretion of different cytokines, chemokines, growth factors and proteases, exacerbating the proinflammatory state and increasing insulin resistance of the tissues. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction decrease the ATP synthesis process and increase the formation of reactive oxygen species. Changes in the immune system in elderly patients contribute to autoimmune processes and systemic inflammation. Clinical features of diabetes mellitus in old age include asymptomatic progression, impaired recognition of hypoglycemia, impaired cognitive function, and muscle atrophy. The progressive decline in  $\beta$ -cells function in type 2 diabetes requires insulin therapy in many patients. Biphasic insulins allow to control both basal and postprandial glycemia, are easy to use and are indicated for patients who have difficulty counting amount of carbohydrates. However, it is worth remembering a balanced approach to prescribing and deintensifying therapy.

**Keywords:** progressive decline in  $\beta$ -cells function, cellular aging, asymptomatic course, insulin therapy, biphasic insulin

**For citation:** Petunina NA, Kuzina IA, Telnova ME, Goncharova EV, Martirosian NS, Shchetinina AO, Khachaturov MV. Insulin therapy for elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):16–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-127>.

**Conflict of interest:** the article was published with the support of Geropharm. This did not influence the authors' opinion in any way.

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире число людей с сахарным диабетом (СД) продолжает расти из года в год, создавая серьезную проблему для общественного здравоохранения. Будучи тесно связанным с избыточным весом и ожирением, старением, этнической принадлежностью и семейным анамнезом, СД2 составляет примерно 90% всех случаев и представляет собой прогрессирующее заболевание, характеризующееся неуклонным ухудшением функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентностью<sup>1</sup> [1]. Стойкая гипергликемия приводит к микро- и макрососудистым осложнениям, которые являются причиной высокого уровня смертности [2].

За последние 50 лет в связи с увеличением продолжительности жизни и изменением характера питания увеличилась и распространенность СД2 среди пожилых людей [3, 4]. В настоящее время около половины пациентов с СД2 – люди старше 65 лет. Ожидается, что в ближайшие десятилетия количество пожилых пациентов с СД2 продолжит расти [4, 5].

## ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКА СД2 В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

СД2 в пожилом возрасте имеет как патогенетические, так и клинические особенности. К основным патогенетическим механизмам СД2 в пожилом возрасте можно отнести нарушение микробиоты кишечника, клеточное старение, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, а также иммунные и воспалительные процессы [6].

Еще в 1907 г. И.И. Мечников предположил, что микробиота кишечника и ее метаболиты являются фактором, способствующим ухудшению физического здоровья. В последние годы растет осознание взаимосвязи между микробиотой кишечника и процессом старения. Было показано, что микробиота кишечника пожилого населения характеризуется уменьшением видового разнообразия, увеличением индивидуальных различий и количества патогенных бактерий [7]. Так, численность бактерий рода *Firmicutes* в исследованиях положительно коррелировала с уровнем глюкозы в крови у пожилых пациентов с СД2, тогда как численность анаэробных бактерий (таких как *Bacteroidetes*) коррелировала отрицательно. *Firmicutes* являются основными бактериями, продуцирующими бутират в организме человека, *Bacteroidetes* в основном продуцируют ацетат и пропионат [8]. Короткоцепочечные жирные кислоты, включая ацетат и пропионат, связываются со специфическими трансмембранными G-рецепторами (G protein-coupled receptor, GPCR), которые экспрессируются клетками кишечника,  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, иммунными клетками [9]. Было продемонстрировано, что короткоцепочечные жирные кислоты активируют G-рецепторы кишечника, контролируя высвобождение глюкагоноподобного пептида 1 и пептида YY, влияя тем самым на секрецию инсулина и на чувство насыщения [10]. Кроме того, в митохондриях  $\beta$ -клеток

поджелудочной железы бутират может подавлять экспрессию генов деления (DRP1, FIS1) и генов слияния (MFN1, MFN2, OPA1). Это может не только снизить выработку провоспалительных цитокинов (таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ ), но и увеличить секрецию противовоспалительных факторов (таких как IL-10, IL-4 и IL-11) [11, 12]. Следовательно, недостаток *Firmicutes* и *Bacteroidetes* у пожилых людей способствует снижению количества короткоцепочечных жирных кислот, что провоцирует в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и клетках кишечника процессы воспаления и приводит к нарушениям гомеостаза и метаболизма глюкозы.

Клеточное старение характеризуется снижением способности к делению клеток, остановкой клеточного цикла и секрецией цитокинов, хемокинов, факторов роста и протеаз [13]. Возникновение заболеваний, связанных со старением, неразрывно связано с процессом клеточного старения [14]. Клинические исследования показали, что пожилой возраст является одним из факторов риска СД2 [15]. Возрастные изменения в функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы включают снижение выработки инсулина, уменьшение массы и задержку пролиферации  $\beta$ -клеток. Эти процессы могут стать потенциальными причинами развития СД2 у пожилых людей [16]. Процессы клеточного старения в адипоцитах могут усугублять провоспалительное состояние и нарушать пути передачи сигналов инсулина, что усиливает инсулинорезистентность и повышает риск развития СД2 и метаболического синдрома [17].

Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция также способствуют развитию СД2 в пожилом возрасте. Функция митохондрий ослабевает с возрастом из-за снижения антиоксидантной способности, снижения синтеза АТФ, повреждения митохондриальной ДНК, окисления митохондриальных белков, снижения эффективности цепи переноса электронов и ухудшения контроля качества во время митофагии [18]. Предыдущие исследования подтвердили, что митохондриальная дисфункция и окислительный стресс в органах-мишенях (например, скелетных мышцах, жировой ткани) связаны с СД у пожилых людей. Изменения в функции митохондрий скелетных мышц, снижение синтеза АТФ и увеличение образования активных форм кислорода (АФК) могут быть вероятными причинами саркопении у пожилых людей с СД [19]. Продукция АФК активирует сигнальные пути ингибитора бета-субъединицы киназы ядерного фактора каппа-В (IKK $\beta$ ) и N-концевой киназы c-Jun (JNK), увеличивает секрецию воспалительных факторов (TNF- $\alpha$ , TLR2, IL-1) и нарушает передачу сигналов инсулина [20]. Сравнивая жировую ткань молодых и пожилых людей, Le Pelletier et al. обнаружили, что митохондриальная дисфункция, окислительный стресс и дисфункция адипоцитов были более выражены в жировой ткани пожилых людей, что сопровождалось нарушением липогенеза и чувствительности к инсулину [21].

В иммунной системе пожилых людей наблюдаются изменения, характеризующиеся снижением иммунной памяти, накоплением Т-клеток памяти, отсутствием иммунного ответа на неоантигены, более высокой склонностью к аутоиммунным процессам и системным хроническим воспалением [22, 23]. Уровень клеточных воспалительных

<sup>1</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>.

факторов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок, был повышен у пожилых пациентов с СД2, а противовоспалительные факторы, такие как IL-10, были снижены [24].

Таким образом, дисфункция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и адипоцитов, увеличение секреции провоспалительных цитокинов, нарушение иммунного ответа и инсулинорезистентность в пожилом возрасте обусловлены многообразными и сложными процессами на клеточном уровне, которые увеличивают риски развития СД2.

Говоря о клинических особенностях СД2 в пожилом возрасте, необходимо прежде всего отметить бессимптомное течение СД или наличие симптомов, маскирующих СД вследствие снижения функциональных резервов организма в силу естественного старения, сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов и других факторов. Такие заболевания, как аденома простаты у мужчин, инфекции мочевыводящих путей у женщин в пожилом возрасте, приводят к учащенному мочеиспусканию, а чрезмерная жажда и потребление большого количества воды могут быть связаны с сопутствующими сердечно-сосудистыми, неврологическими и психическими заболеваниями [6].

Гликирование фибриногена при СД, снижение продукции фибринолитических ферментов напрямую влияет на фибринолиз и приводит к развитию гиперкоагуляции [25]. Эти механизмы лежат в основе развития макроангиопатии и влекут за собой увеличение риска инсульта, острого коронарного синдрома, заболеваний артерий нижних конечностей. Поэтому на момент выявления СД2 в пожилом возрасте зачастую у пациентов уже имеется множественная коморбидная патология.

Важной особенностью СД2 в пожилом возрасте является нарушенное распознавание гипогликемических состояний. Когортное исследование с участием 987 пожилых пациентов с СД2 показало, что около трети участников страдали гипогликемией, в 3,3% случаев она была тяжелой [26]. Возрастные физиологические изменения, способствующие увеличению риска гипогликемии, включают изменения в контррегулярных гормонах, отсутствие вегетативных предупреждающих симптомов и фармакокинетические изменения, приводящие к усилению реакции на лекарственные препараты. Нарушение когнитивных функций, плохое питание, полипрагмазия и слабость являются дополнительными факторами риска гипогликемии у пожилых людей [27]. Кроме того, сходство между симптомами гипогликемии и симптомами деменции, такими как спутанность сознания, возбуждение и изменения поведения, может привести к неправильной диагностике эпизодов гипогликемии у пожилых людей [28].

Старение характеризуется прогрессирующей потерей мышечной массы, мышечной силы и функциональных возможностей организма [29]. Некоторые исследователи описывают связь между СД2 и саркопенией как порочный круг [30]. Инсулинорезистентность является общим и центральным элементом, определяющим связь между СД2 типа и мышечной атрофией. Низкая масса и нарушенная функция скелетных мышц приводят к нарушению усвоения глюкозы и гипергликемии. В свою очередь,

стойкая гипергликемия способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений, которые ухудшают кровообращение и утилизацию глюкозы, замыкая порочный круг [31].

Кроме того, у лиц пожилого возраста отмечается часто социальная изоляция и недостаточная материальная обеспеченность, нарушение когнитивных функций, которые проявляются снижением памяти и обучаемости [32]. Пациенты пожилого и старческого возраста часто одиноки, беспомощны. Все это приводит к развитию депрессии, анорексии, различных психозомоциональных нарушений, что способствует нарушению режима приема препаратов и неполноценному контролю гликемии. Когнитивная дисфункция при диабете является одним из осложнений гипергликемии, а СД2 в свою очередь считается независимым фактором риска когнитивной дисфункции [33]. У пожилых пациентов с СД2 на 50–100% выше вероятность развития деменции, особенно при длительном или неконтролируемом заболевании, а также при наличии сосудистых осложнений.

При естественном течении СД2 частота осложнений растет с увеличением продолжительности заболевания, в результате чего у пожилых людей высок риск развития микрососудистых и макрососудистых осложнений [34]. Показано, что наиболее частыми сердечно-сосудистыми осложнениями у пожилых пациентов с СД2 являются ишемическая болезнь сердца, заболевания сосудов нижних конечностей, цереброваскулярные заболевания и сердечная недостаточность [35]. Кроме того, постепенная потеря массы скелетных мышц, когнитивные нарушения, депрессия, недержание мочи, падения, переломы и другие гериатрические синдромы часто являются коморбидными заболеваниями.

## ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ ПРИ СД2: МЕСТО ДВУХФАЗНЫХ ИНСУЛИНОВ

При СД2 вклад постпрандиальной гликемии в общую гликемическую нагрузку огромен. У многих пациентов наблюдается выраженная постпрандиальная гипергликемия даже в контексте хорошего гликемического контроля по уровню HbA1c и глюкозы плазмы натощак.

Повышение уровня постпрандиальной гликемии возникает в результате нарушения первой фазы секреции инсулина, инсулинорезистентности и снижения подавления продукции глюкозы печенью вследствие относительной недостаточности инсулина [36]. Данные эпидемиологических исследований продемонстрировали корреляцию между постпрандиальной гипергликемией и развитием сердечно-сосудистых заболеваний, ретинопатии, когнитивной дисфункции и рака [36, 37].

Прогрессирующее снижение функции  $\beta$ -клеток, которое происходит за годы до того, как будет диагностирован СД2, означает, что многим пациентам в итоге потребуются инсулинотерапия [38, 39]. Нередко пациенты с СД2 одиноки и неохотно обсуждают необходимость начала инсулинотерапии или не могут справиться с интенсифицированным режимом, но проявляют готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии. Безусловно, назначение инсулинотерапии в пожилом возрасте,

особенно при наличии когнитивных нарушений, – ответственность для врача. Решение должно быть максимально взвешенным, отдавая предпочтение использованию сахароснижающих препаратов с низким риском гипогликемий. Для многих пациентов старше 65 лет с размеренным образом жизни, низкой физической активностью, проблемами с остротой зрения, возрастными когнитивными нарушениями могут быть рекомендованы готовые инсулиновые смеси при неэффективности оптимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций. Двухфазные инсулины позволяют контролировать как базальную, так и постпрандиальную гликемию, просты в использовании, что является идеальной альтернативой интенсифицированной инсулинотерапии для пациентов пожилого возраста, не соблюдающих диету, употребляющих продукты с высоким содержанием углеводов [40].

По результатам многочисленных рандомизированных исследований двухфазные аналоги человеческих инсулинов связаны с улучшением гликемического контроля, о чем свидетельствовало снижение по сравнению с исходным уровнем как HbA<sub>1c</sub>, так и постпрандиальной гликемии. Кроме того, исследование DURABLE продемонстрировало, что долгосрочное лечение предварительно смешанным аналогом инсулина Лизпро 25 обеспечивает умеренное улучшение стойкости гликемического контроля по сравнению с инсулином гларгин [41].

С другой стороны, в исследованиях было показано повышение риска гипогликемии и увеличение массы тела на фоне приема двухфазных инсулинов по сравнению с базальными инсулинами. Однако, используя менее агрессивные схемы титрации инсулина и обеспечивая регулярное питание, можно снизить риски гипогликемии, а снижение калорийности пищи и физические упражнения позволят избежать прибавки массы тела.

Кроме рандомизированных клинических исследований, крупные наблюдательные исследования позволили оценить эффективность и безопасность применения двухфазных инсулинов в реальной клинической практике. Результаты крупного наблюдательного исследования A1chieve особенно заслуживают внимания, поскольку они показали, что на четырех континентах пациенты с СД<sub>2</sub>, получавшие лечение двухфазным инсулином аспарт 30, достигли улучшения по сравнению с исходным уровнем не только в гликемическом контроле, но и в качестве жизни [42]. В этом и других наблюдательных исследованиях также сообщалось о снижении риска гипогликемии при применении аспарта 30. Добавление инсулина к пероральным сахароснижающим препаратам является эффективным подходом для многих пациентов. По результатам проспективного когортного исследования было показано, что комбинация двухфазного инсулина и метформина может быть хорошим вариантом для достижения целевого гликемического контроля по сравнению с тройной комбинацией пероральных сахароснижающих препаратов [43]. Систематический обзор трех сравнительных исследований предварительно смешанных препаратов аналогов инсулина не выявил различий в снижении ГПН, ППГ или HbA<sub>1c</sub> между двухфазными инсулинами аспарт 30 и лизпро 25 [44, 45].

В совокупности эти данные показывают, что схемы назначения готовых смесей инсулинов являются подходящими и удобными для лечения пациентов с СД<sub>2</sub>. Пожилые одинокие пенсионеры, которые ведут монотонный, размеренный образ жизни, без выраженного ежедневного разнообразия в питании, испытывающие сложности с подсчетом ХЕ и многократными инъекциями инсулина, – тот самый портрет пациента с СД<sub>2</sub>, которому показано назначение двухфазных инсулинов.

В условиях политической обстановки одной из приоритетных задач современной медицины является расширение доступа к средствам диагностики СД и лекарственным препаратам, в особенности к инсулину. В связи с этим на фармацевтическом рынке появились биоаналоги (биосимиляры) – биологические лекарственные препараты, схожие по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом в такой же лекарственной форме и имеющие идентичный способ введения. Биосимиляры не требуют масштабных клинических исследований, т. е. эффективность и безопасность активной фармацевтической субстанции уже доказана оригинальным препаратом. Снижение затрат на клинические исследования позволяет установить более низкие цены на биосимиляры по сравнению с оригинальными биопрепаратами, что дает возможность получить доступ к качественным эффективным препаратам большему количеству пациентов [46].

На отечественном фармацевтическом рынке представлены двухфазные инсулины РинФаст® Микс 30 и РинЛиз® Микс 25, представляющие собой комбинацию аналогов инсулинов короткой и средней продолжительности действия. Препарат РинФаст® Микс 30 содержат 30% растворимого ультракороткого инсулина аспарт и 70% протамин-кристаллизованного инсулина аспарт, обладающего средней продолжительностью действия. Препарат РинЛиз Микс 25 содержит 25% растворимого ультракороткого инсулина лизпро и 75% протамин-кристаллизованного инсулина лизпро средней продолжительности действия.

В сравнительных исследованиях была доказана высокая степень соответствия фармакокинетических и фармакодинамических профилей, сопоставимая безопасность и иммуногенность РинФаст® Микс 30 и НовоМикс® 30 Пенфилл®, а также РинЛиз® Микс 25 и Хумалог® Микс 25. Таким образом, была подтверждена биосимилярность этих препаратов и эффективность исследуемых инсулинов компании «Герофарм» [47, 48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД<sub>2</sub> по-прежнему остается одним из наиболее распространенных хронических заболеваний среди пожилых людей. Ведение пожилых пациентов с СД<sub>2</sub> представляет собой уникальную проблему. Для индивидуализации целей и стратегий в этой возрастной группе необходима комплексная оценка физических и когнитивных функций и скрининг гериатрических синдромов.

Назначение инсулинотерапии пациентам пожилого возраста требует взвешенного подхода. Для функционально

зависимых пациентов целевые значения контроля гликемии должны быть менее строгими, а на завершающем этапе жизни достаточно избегать гипогликемических состояний и симптомов гипергликемии [32]. Если же инсулинотерапия неизбежна, рекомендуется начинать инсулинотерапию с наиболее простых режимов: с базальных инсулинов в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или готовых смесей инсулина. При этом важно последующее наблюдение пациента и контроль не только гликемии, но и сопутствующих состояний. Двухфазные инсулины не требуют подсчета ХЕ, а для достижения целевых значений гликемического контроля требуется от 1 до 3 инъекций в сутки. Биоаналоги РинФаст® Микс 30 и РинЛиз® Микс 25 обеспечивают широкую доступность для пациентов с СД2.

Следует отметить, что у пожилых пациентов сахароснижающая терапия может быть избыточной и увеличивать риск гипогликемий, а когнитивные нарушения могут появляться у пациентов, длительно получавших интенсифицированную инсулинотерапию. В таких случаях нужно помнить о возможности деинтенсификации терапии при СД2, особенно у пациентов с достигнутым в рамках индивидуальной цели HbA1c: перевод на более простой режим инсулинотерапии, уменьшение дозы, перевод на препарат с низким риском гипогликемий, отмена медикаментозной терапии [32, 49].



Поступила / Received 01.03.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 14.03.2024  
Принята в печать / Accepted 16.03.2024

## Список литературы / References

- Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- Jiang H, Xia C, Lin J, Garalleh HAL, Alalawi A, Pugazhendhi A. Carbon nano-materials: A growing tool for the diagnosis and treatment of diabetes mellitus. *Environ Res*. 2023;221:115250. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115250>.
- LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1520–1574. <https://doi.org/10.1210/clinem.2019-00198>.
- Sun H, Saedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- Bellary S, Kyrou I, Brown JE, Bailey CJ. Type 2 diabetes mellitus in older adults: Clinical considerations and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(9):534–548. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00512-2>.
- Yang X, Xue C, Chen K, Gao D, Wang H, Tang C. Characteristics of elderly diabetes patients: focus on clinical manifestation, pathogenic mechanism, and the role of traditional Chinese medicine. *Front Pharmacol*. 2024;14:1339744. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1339744>.
- Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:7404–7413. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201811\\_16280](https://doi.org/10.26355/eurrev_201811_16280).
- Tsai HJ, Tsai WC, Hung WC, Hung WW, Chang CC, Dai CY et al. Gut microbiota and subclinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2021;13:2679. <https://doi.org/10.3390/nu13082679>.
- Mayorga-Ramos A, Barba-Ostria C, Simancas-Racines D, Guamán LP. Protective role of butyrate in obesity and diabetes: new insights. *Front Nutr*. 2022;9:1067647. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1067647>.
- Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules*. 2021;26:682. <https://doi.org/10.3390/molecules26030682>.
- Noureldein MH, Bitar S, Youssef N, Azar S, Eid AA. Butyrate modulates diabetes-linked gut dysbiosis: epigenetic and mechanistic modifications. *J Mol Endocrinol*. 2020;64:29–42. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0132>.
- Prause M, Pedersen S, Tsonkova V, Qiao M, Billestrup N. Butyrate protects pancreatic beta cells from cytokine-induced dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10427. <https://doi.org/10.3390/ijms221910427>.
- Basisty N, Kale A, Jeon OH, Kuehnemann C, Payne T, Rao C et al. A proteomic atlas of senescence-associated secretomes for aging biomarker development. *PLoS Biol*. 2020;18:e3000599. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000599>.
- Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021;594(7861):100–105. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>.
- Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu JW, Muthupillai R, Jahoor F et al. Supplementing Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, physical function, and aging hallmarks: a randomized clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(1):75–89. <https://doi.org/10.1093/geronla/glac135>.
- Aguiayo-Mazzucato C. Functional changes in beta cells during ageing and senescence. *Diabetologia*. 2020;63(10):2022–2029. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05185-6>.
- Khosla S, Farr JN, Tchkonja T, Kirkland JL. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):263–275. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0335-y>.
- Chistiakov DA, Sobenin IA, Revin VV, Orekhov AN, Bobryshev YV. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria. *Biomed Res Int*. 2014;2014:238463. <https://doi.org/10.1155/2014/238463>.
- Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors. *Nutrients*. 2021;13(1):183. <https://doi.org/10.3390/nu13010183>.
- Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:14. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
- Le Pelletier L, Mantecon M, Gorwood J, Auclair M, Foresti R, Motterlini R et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. *Elife*. 2021;10:e62635. <https://doi.org/10.7554/eLife.62635>.
- Bulut O, Kilic G, Dominguez-Andrés J, Netea MG. Overcoming immune dysfunction in the elderly: trained immunity as a novel approach. *Int Immunol*. 2020;32(12):741–753. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa052>.
- Moskalev A, Stambler I, Caruso C. Innate and adaptive immunity in aging and longevity: the foundation of resilience. *Aging Dis*. 2020;11(6):1363–1373. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0603>.
- Leite MM, Dutra MT, da Costa MVG, Funghetto SS, Silva A de O, de Lima LR et al. Comparative evaluation of inflammatory parameters and substitute insulin resistance indices in elderly women with and without type 2 diabetes mellitus. *Exp Gerontol*. 2021;150. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111389>.
- Valencia I, Lumpuy-Castillo J, Magalhaes G, Sánchez-Ferrer CF, Lorenzo Ó, Peiró C. Mechanisms of endothelial activation, hypercoagulation and thrombosis in COVID-19: a link with diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-02097-8>.
- Bordier L, Buyschaert M, Bauduceau B, Doucet J, Verry C, Lassmann Vague V et al. Predicting factors of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetes patients: contributions of the GERODIAB study. *Diabetes Metab*. 2015;41(4):301–303. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.001>.
- Hermann M, Heimro LS, Haugstvedt A, Hernar I, Sigurdardottir AK, Graue M. Hypoglycaemia in older home-dwelling people with diabetes: a scoping review. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01961-6>.
- Sakib MN, Ramezan R, Hall PA. Diabetes status and cognitive function in middle-aged and older adults in the Canadian longitudinal study on aging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1293988. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1293988>.
- Lopez-Pedrosa JM, Camprubi-Robles M, Guzman-Rolo G, Lopez-Gonzalez A, Garcia-Almeida JM, Sanz-Paris A, Rueda R. The Vicious Cycle of Type 2 Diabetes Mellitus and Skeletal Muscle Atrophy: Clinical, Biochemical, and Nutritional Bases. *Nutrients*. 2024;16(1):172. <https://doi.org/10.3390/nu16010172>.
- Chen LK. The vicious cycle in the development of diabetes mellitus and sarcopenia in older persons. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104437. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2021.104437>.

31. Jayasinghe S, Hills AP. Sarcopenia, obesity, and diabetes – The metabolic conundrum trifecta. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(11):102656. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2022.102656>.
32. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(Прил. 2):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepina OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2 Suppl):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
33. Xue M, Xu W, Ou YN, Cao XP, Tan MS, Tan L, Yu JT. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. *Ageing Res Rev*. 2019;55:100944. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100944>.
34. Gregg EW, Engelgau MM, Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ*. 2002;325:916–917. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7370.916>.
35. Bauduceau B, Le Floch JP, Halimi S, Verny C, Doucet J, Intergroup SFD/SFGG. Cardiovascular complications over 5 Years and their association with survival in the GERODIAB cohort of elderly French patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):156–162. <https://doi.org/10.2337/dc17-1437>.
36. Ch'ng au Z, Barakatun-Nisak MY, Zukiman WZ, Abas F, Wahab NA. Nutritional strategies in managing postmeal glucose for type 2 diabetes: A narrative review. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2339–2345. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.05.026>.
37. Aryangat AV, Gerich JE. Type 2 diabetes: postprandial hyperglycemia and increased cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag*. 2010;6:145–155. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s8216>.
38. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes*. 1995;44(11):1249–1258. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589820>.
39. ElSayed NA, Aleppo G, Arora VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes – 2023. *Diabetes Care*. 2023;46(1):S140–S157. <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>.
40. Deed G, Kilov G, Dunning T, Cutfield R, Overland J, Wu T. Use of 50/50 Premixed Insulin Analogs in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Clinical Recommendations. *Diabetes Ther*. 2017;8:1265–1296. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0328-6>.
41. Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(5):831–838. <https://doi.org/10.1177/193229680800200514>.
42. Soewondo P, Pramono RB, Langi YA, Soetedjo NN, Kshanti IA. Clinical experience with BIAsp 30: results from the Indonesian cohort of the international A<sub>1</sub>chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(Suppl. 1):S54–S59. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(13\)70011-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(13)70011-1).
43. Alavudeen SS, Khobrani M, Dhanapal CK, Mir JI, Alshahrani SM, Khan NA, Alhossan A. Comparative evaluation of biphasic insulin with metformin and triple oral hypoglycemic agents (OHA) in type 2 diabetes patients. *Saudi Pharm J*. 2020;28(2):210–214. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.11.023>.
44. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2008;149(8):549–559. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-8-200810210-00242>.
45. Kumar A. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart and biphasic insulin lispro mix in patients with type 2 diabetes: A review of the literature. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(3):288–299. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.179993>.
46. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Петеркова ВА, Майоров АЮ, Галстян ГР, Викулова ОК. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. *Сахарный диабет*. 2021;24(1):76–79. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
- Dedov II, Shestakova MV, Peterkova VA, Mayorov AY, Galstyan GR, Vikulova OK. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(1):76–79. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/12739>.
47. Каронова ТЛ, Майоров АЮ. Изучение эквивалентности и сопоставимой иммуногенности биосимиляра инсулина аспарт в сравнении с зарегистрированным аналогом. *Медицинский совет*. 2022;16(10):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
- Karonova TL, Mayorov AY. Study of equivalence and comparable immunogenicity of biosimilar insulin aspart in comparison with the registered analogue. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(10):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-75-82>.
48. Mayorov AY, Mosikian AA, Alpenidze DN, Makarenko IE, Orlova VL, Lunev IS et al. Efficacy and safety of GP40021 insulin lispro biphasic compared with Humalog Mix 25 in Type 2 diabetes mellitus patients. *J Comp Eff Res*. 2021;10(1):55–66. <https://doi.org/10.2217/ce-2020-0064>.
49. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S125–S143. <https://doi.org/10.2337/dc22-S009>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Петунина

Написание текста – Н.А. Петунина, И.А. Кузина, Н.С. Мартиросян, Е.В. Гончарова, М.Э. Тельнова, А.О. Щетинина, М.В. Хачатуров

Редактирование – Н.А. Петунина, И.А. Кузина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петунина

### Contribution of authors:

Concept of the article – Nina A. Petunina

Text development – Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Anna O. Shchetinina, Mikhail V. Khachaturov

Editing – Nina A. Petunina, Irina A. Kuzina

Approval of the final version of the article – Nina A. Petunina

### Информация об авторах:

**Петунина Нина Александровна**, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

**Кузина Ирина Александровна**, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; [mia986@mail.ru](mailto:mia986@mail.ru)

**Тельнова Милена Эдуардовна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; [milena.telnova@mail.ru](mailto:milena.telnova@mail.ru)

**Гончарова Екатерина Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; [goncharova\\_ev@list.ru](mailto:goncharova_ev@list.ru)

**Мартиросян Нарине Степановна**, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; [narinarine@mail.ru](mailto:narinarine@mail.ru)

**Щетинина Анна Олеговна**, ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; [ivaninskaya@mail.ru](mailto:ivaninskaya@mail.ru)

**Хачатуров Михаил Викторович**, студент 6-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; [khachaturov.michael@gmail.com](mailto:khachaturov.michael@gmail.com)

#### **Information about the authors:**

**Nina A. Petunina**, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; [napetunina@mail.ru](mailto:napetunina@mail.ru)

**Irina A. Kuzina**, Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7923-4894>; [mia986@mail.ru](mailto:mia986@mail.ru)

**Milena E. Telnova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; [milena.telnova@mail.ru](mailto:milena.telnova@mail.ru)

**Ekaterina V. Goncharova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; [goncharova\\_ev@list.ru](mailto:goncharova_ev@list.ru)

**Narine S. Martirosian**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0202-1257>; [narinarine@mail.ru](mailto:narinarine@mail.ru)

**Anna O. Shchetinina**, Assistant of the Endocrinology Department, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7658-7053>; [ivaninskaya@mail.ru](mailto:ivaninskaya@mail.ru)

**Mikhail V. Khachaturov**, Student, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7606-6565>; [khachaturov.michael@gmail.com](mailto:khachaturov.michael@gmail.com)