Инсулинотерапия и масса тела. Преимущества применения двухфазного аналога инсулина НовоМикс 30

Суркова Е.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Проблема избыточной массы тела (МТ) характерна для сахарного диабета 2 типа (СД2) и как присущая ему патогенетическая черта, и как частый побочный эффект гипогликемизирующей терапии. Во втором случае причинами прибавки массы являются уменьшение глюкозурии, частые гипогликемии, обсуждаются также факторы прямого воздействия инсулина на липогенез, а также его участие (особенно в количествах, превышающих физиологические) в центральных механизмах регуляции аппетита. В последние годы большие надежды возлагаются на новые эффективные препараты, не вызывающие увеличения МТ, однако доля больных СД2 на инсулинотерапии постоянно растет и будет расти. Фактор снижения секреторных возможностей β -клетки не позволяет ожидать исключения инсулина из терапевтического арсенала при СД2 в обозримом будущем. В связи с этим использование препаратов и режимов инсулинотерапии с минимальным влиянием на МТ является предпочтительным. В этом отношении существенные преимущества демонстрируют препараты аналогов инсулина, как ультракороткого, так и пролонгированного действия. В публикации рассматривается влияние на МТ препарата готовой смеси инсулина НовоМикс 30 (Ново Нордиск, Дания). Приводятся данные ряда исследований, демонстрирующих нейтральное влияние данного препарата на вес у различных категорий больных СД2 (с ожирением, пожилого возраста) в достаточно длительные сроки наблюдения, — до 3 лет. Терапия готовыми смесями аналога инсулина, в частности инсулином НовоМикс 30, представляет собой эффективный и безопасный вариант терапии, особенно приемлемый для больных СД2. При этом он может назначаться тем пациентам, для которых прибавка МТ особенно нежелательна.

Ключевые слова: инсулинотерапия, масса тела, НовоМикс 30

Insulin therapy and body weight: benefits of biphasic human insulin analogue NovoMix 30

Surkova E.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Body weight (BW) excess is a characteristic problem for type 2 diabetes mellitus (T2DM) both as its pathogenetic feature and as a side effect of blood glucose lowering therapy. In the latter case reduction of glycosuria and frequent hypoglycemic events are primarily blamed for BW gain, but additional factors like direct effect of insulin on lipogenesis and influence of its supraphysiologic levels on regulation of appetite via CNS structures are also under discussion.

Advances of the last years have brought new hope due to introduction of drug classes that do not affect BW. However, fraction of patients dependent on exogenous insulin shows stable trend for growth. Deterioration of β -cell secretory capacity makes insulin an ultimately indispensable tool in the foreseeable future. As so, insulin therapy modalities with minimal impact on BW are preferable. In this regard human insulin analogues of both rapid and prolonged action have certain advantages.

Current article addresses influence of pre-mixed insulin preparation NovoMix 30 (Novo Nordisk, Denmark) on BW. A summary of several studies of substantial duration (up to 3 years) suggests a neutral effect on BW in various categories of T2DM patients (including obese and elder patients).

Therapy with pre-mixed preparations is an adequately safe and effective T2DM treatment modality and is advantageous for patients in whom BW gain is particularly unfavorable.

Keywords: insulin therapy, body weight, NovoMix 30

Рекомендуемый сегодня индивидуализированный терапевтический подход при сахарном диабете (СД) подразумевает оптимальный баланс эффективности и риска нежелательных явлений у каждого больного. Прибавка массы тела (МТ) является одним из наиболее значимых негативных последствий гипогликемизирующей терапии.

Проблема избыточного веса при СД, преимущественно 2 типа (СД2), традиционно находится в центре

внимания медицинских специалистов. Прежде всего, избыточная МТ является основным фактором формирования гипергликемии, опосредованной инсулинорезистентностью, со всеми последствиями в виде развития и прогрессирования осложнений СД. Кроме того, прибавка МТ повышает риск артериальной гипертензии, дислипидемии и других состояний, ведущих к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а также к росту заболеваемости в целом.

До 80–90-х гг. прошлого века компенсация углеводного обмена у большинства больных СД была в лучшем случае субоптимальной, и эффект прибавки МТ не был такой распространенной проблемой. С осознанием важности поддержания гликемического контроля благодаря результатам исследований DCCT, UKPDS, Kumamoto и др., а также с появлением доступных технологий самоконтроля гликемии и определения гликированного гемоглобина HbA_{1c} , она приобрела серьезную значимость.

Главная терапевтическая цель при СД – оптимизация углеводного обмена – нередко сопровождается нарастанием МТ. Прибавка МТ характерна не только для больных на инсулинотерапии, но может сопровождать лечение препаратами сульфонилмочевины, тиазолидиндионами, и, в меньшей степени, глинидами.

Основным фактором, обеспечивающим прибавку веса на фоне интенсификации терапии, считается уменьшение глюкозурии [1]. Т.е., сугубо положительный эффект, приближение к терапевтическим целям, в определенной мере порождает негативный эффект в виде нарастания веса.

С прибавкой МТ тесно ассоциируются частые гипогликемии, это было отмечено уже в исследовании DCCT с участием больных СД 1 типа, в группе интенсивной терапии [2]. Очевидным фактором, опосредующим гипогликемии и нарастание МТ, является чрезмерное потребление пищи во время гипогликемии [3].

Хорошо известен факт прямого воздействия инсулина на липогенез [4], а также его участие (особенно в количествах, превышающих физиологические) в центральных механизмах регуляции аппетита [5, 6]. В исследовании M. Rian именно фактор возрастания потребления энергии пациентами СД 1 и 2 типа вносил преимущественный вклад в прибавку МТ, по сравнению с оценивавшимися другими показателями: уровнем основного обмена, энерготратами за счет физической активности и даже снижением глюкозурии [7].

Однако когда констатируется факт нарастания МТ на фоне лечения инсулином, возможно некоторое преувеличение этого эффекта, которое происходит за счет того, что учитываются не все данные, в частности анамнестические. В исследовании E. Langer установлена высокая степень корреляции прибавки МТ после назначения инсулина с весом до выявления СД. К моменту назначения инсулина вес у обследованной когорты пациентов существенно снизился за счет декомпенсации [8]. Этот факт, бесспорно, уточняет положение вещей, но не умаляет значимости проблемы и необходимости противостоять нарастанию МТ на фоне инсулинотерапии.

В последние годы все больше пациентов получают новые эффективные препараты, не вызывающие увеличения МТ, однако доля больных СД2 на инсулинотерапии постоянно растет и будет расти. Фактор снижения секреторных возможностей β -клетки (аномалии продукции инсулина) не позволяет ожидать исключения инсулина из терапевтического арсенала при СД2 в обозримом будущем. В связи с этим использование препаратов

и режимов инсулинотерапии с минимальным влиянием на МТ является желательным и предпочтительным.

В этом отношении существенное преимущество демонстрируют препараты аналогов инсулина, как ультракороткого, так и пролонгированного действия. В данной публикации рассматривается влияние на МТ препарата инсулина НовоМикс 30 (Ново Нордиск, Дания). Двухфазная смесь состоит из короткодействующего растворимого аналога инсулина аспарт (30%), обеспечивающего прандиальное гипогликемизирующее действие, и протаминированного инсулина аспарт (70%) в качестве пролонгированной фракции для поддержания базального уровня инсулинемии.

Два наиболее крупных международных наблюдательных исследования по оценке эффективности и безопасности применения инсулина НовоМикс 30: IMPROVE™ и PRESENT (Physician's Routine Evaluation of Safety and Efficacy of NovoMix 30 Therapy) [9, 10]. В первое из названных исследований было включено 52 419 пациентов с СД2, которым назначена терапия инсулином НовоМикс 30 либо в виде старта инсулинотерапии, либо в качестве перевода с лечения другими сахароснижающими препаратами, в т.ч. препаратами инсулина. Уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} снизился за 6 месяцев наблюдения на 2,3%. Когорта второго упомянутого исследования, PRESENT, составила 3985 пациентов, переведенных с двухфазных человеческих препаратов инсулина на НовоМикс 30 [11]. Оно продолжалось также 6 месяцев, и уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} достоверно снизился на 1,6%. Оба этих исследования наряду с впечатляющим улучшением гликемического контроля продемонстрировали не только отсутствие прибавки МТ, но даже небольшое ее снижение (на 0,1 и 0,32 кг соответственно, $p < 0,001$ в обоих случаях) [12].

Несомненным преимуществом препаратов аналогов инсулина, и непосредственно НовоМикс 30, является меньшее, чем при лечении человеческими инсулинами, количество гипогликемий. Возможно, именно этот эффект вносит определяющий вклад в минимальную прибавку веса или ее отсутствие (а в ряде исследований констатировано даже небольшое снижение МТ). Так, в когорте пациентов исследования PRESENT, ранее получавших инсулин (в комбинации с пероральными препаратами или без них), после перевода на НовоМикс 30, значимо снизилось количество легких гипогликемий: с 9,0 до 2,3 эпизодов на пациента в год. Аналогичные результаты по легким гипогликемиям получены также в исследовании IMPROVE™; число тяжелых гипогликемий в обоих исследованиях было очень низким [12].

Однако объяснить динамику МТ в процессе инсулинотерапии НовоМикс 30 только сокращением количества гипогликемий не удастся. В рандомизированном открытом параллельном исследовании Р. Н. Kann и соавт. сравнивали терапию инсулином НовоМикс 30 (в режиме 2 инъекций) в комбинации с метформином и инсулином гларгин в комбинации с глимепиридом у «инсулин-наивных» (т.е. не получавших инсулина ранее) больных СД2. Разница в уровне HbA_{1c} через 26 недель терапии была

достоверно больше в группе НовоМикс 30 + метформин: различие между группами составило 0,5% (95% CI: 0,8; 0,2). В группе гларгин + глимепирид средняя прибавка МТ равнялась 1,5 кг (95 % CI: 0,84; 2,19; $P < 0,0001$), в то время как в группе НовоМикс 30 + метформин достоверные различия в МТ исходно и через 26 недель терапии отсутствовали. Было зарегистрировано по одной тяжелой гипогликемии в каждой группе. Легких гипогликемий в группе НовоМикс 30 + метформин было больше (что, по-видимому, обусловлено преимущественно действием фракции инсулина ультракороткого действия – растворимого аспарта в НовоМиксе 30): 20,3% против 9,0% в группе гларгин/глимепирид ($p = 0,0124$). Однако даже несмотря на этот факт, прибавка МТ в группе НовоМикс 30 + метформин отсутствовала, а в группе гларгин + глимепирид хотя и небольшая, но была отмечена [13].

В исследовании R.J. Ligthelm НовоМикс 30 назначался в одной, двух или трех инъекциях в день больным СД2, не компенсированным на лечении другими препаратами инсулина (НПХ, гларгин, двухфазные человеческие инсулины) или пероральными сахароснижающими препаратами («инсулин-наивные» пациенты) [14]. Все пациенты после 18 месяцев лечения инсулином НовоМикс 30 достигли существенного снижения уровня HbA_{1c} (в среднем на $1,9\% \pm 0,1$). При этом у 91% больных уровень HbA_{1c} был ниже 7%, а у 52% – $\leq 6,5\%$. Лишь 15% пациентов сообщили о легких гипогликемиях. Прибавка МТ была отмечена только у «инсулин-наивных» больных, она составила в среднем 2,7 кг, а больные, прежде получавшие другие препараты инсулина, даже немного снизили МТ (в среднем на 0,6 кг).

Следует отметить, что «инсулин-наивные» пациенты, хотя не отличались по исходному уровню HbA_{1c} , имели самый низкий вес в выборке, и в связи с этим можно предположить, что они потеряли больше килограммов к началу исследования (к сожалению, анамнестические данные в статье не приводятся). О феномене преувеличения эффекта нарастания веса на инсулинотерапии в случае недостаточного учета анамнестических данных (конкретно – данных о величине потери веса до назначения инсулина) уже говорилось выше.

Авторы публикации предлагают в числе прочих следующее объяснение снижению МТ при переводе на НовоМикс 30, по крайней мере, с двухфазных человеческих препаратов инсулина. Пациентам, получающим человеческие инсулиновые смеси, рекомендуют перекусы между основными приемами пищи для профилактики гипогликемий (так как уровень инсулинемии не полностью совпадает с колебаниями гликемии в постпрандиальный период). Более физиологический профиль инсулина НовоМикс 30 не требует таких перекусов, таким образом, потребление пищи (т.е. суточная калорийность) снижается.

В исследовании M. Velojic-Golubovic и соавт. сравнивали эффективность применения инсулина НовоМикс 30 и человеческого двухфазного инсулина 30/70 у больных СД2 и ожирением (средний индекс массы тела (ИМТ) 34 ± 2 кг/м²), ранее не получавших инсулин [15]. Препара-

ты вводились в режиме двух инъекций, также пациенты получали 2000 мг метформина ежедневно. Через 3 месяца лечения снижение уровня HbA_{1c} в группе на терапии инсулином НовоМикс 30 составило 2,5% (2,16–2,86%; 95% CI), а в группе на двухфазном человеческом инсулине – 1,18% (0,98–1,39%; 95% CI) – т.е. динамика была достоверно лучше на НовоМикс 30 (1,33%; $p < 0,05$). Пациенты, получавшие НовоМикс 30, меньше прибавили в весе: $0,3 \pm 0,1$ кг против $1,2 \pm 0,4$ кг в группе человеческого двухфазного инсулина. Таким образом, у больных ожирением терапия инсулином НовоМикс 30 ассоциирована с лучшим гликемическим контролем и меньшей прибавкой МТ (если вообще можно назвать прибавкой МТ разницу в 0,3 кг).

В исследовании японской популяции «инсулин-наивных» больных СД2 (К. Arai и соавт.), которым назначался либо НовоМикс 30 дважды в день, либо инсулин аспарт в режиме многократных инъекций с инсулином НПХ или без него, одной из целей было определение оптимального режима инсулинотерапии в зависимости от возраста, ИМТ и продолжительности СД [16].

В двух группах, первая на терапии НовоМикс 30 и вторая – на многократных инъекциях инсулина аспарт, 33 и 41 пациент соответственно имели ИМТ < 25 кг/м², а 21 и 20 соответственно ИМТ ≥ 25 кг/м². Через 6 месяцев лечения статистически значимых различий в уровне HbA_{1c} между группами отмечено не было. Однако среди больных с ИМТ < 25 кг/м² целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 33,3% на терапии инсулином НовоМикс 30 и 43,9% – на режиме многократных инъекций инсулина аспарт. А в группе пациентов с избыточной МТ соотношение было иным: уровня $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 33,3% на терапии инсулином НовоМикс 30 и 15,0% на режиме многократных инъекций инсулина аспарт соответственно. Авторы делают вывод о том, что для больных с избыточной МТ более предпочтительным из двух примененных режимов инсулинотерапии явился режим двух инъекций инсулина НовоМикс 30. Такой вывод представляет несомненный интерес, хотя и нуждается в проверке, в том числе на других популяциях.

Хорошо известно, что большую долю всех больных СД2 составляют люди пожилого возраста. Для этих больных особенно нежелательны колебания веса: как снижение, сопряженное с саркопенией, так и прибавка, усугубляющая сердечно-сосудистый риск и риск падений [17,18].

Крупная выборка пациентов пожилого возраста была оценена в корейской когорте исследования PRESENT (1720 больных старше 65 лет из общей выборки 5828 пациентов): оценивали эффективность, безопасность и удовлетворенность лечением препаратом НовоМикс 30 [19]. Эффективность применения инсулина НовоМикс 30 в когорте пожилых пациентов была высокой: зарегистрировано снижение среднего уровня HbA_{1c} на 1,2% (с 9,1 до 7,9%) за 6 месяцев в условиях обычной клинической практики. Число гипогликемий сократилось с 3,02 до 1,31 эпизодов на пациента в год (на 43%), при этом важно подчеркнуть, что исходно многие больные уже

были на инсулинотерапии в различных режимах. Авторы связывают такой эффект в основном с ультракороткой составляющей смеси, которая действует более физиологично в период после приема пищи в сравнении с человеческим инсулином. Прибавка МТ в исследовании была минимальна – в среднем 0,3 кг за 6 месяцев. Удовлетворенность лечением, вопреки распространенному мнению о негативной позиции пожилых больных СД в отношении инсулинотерапии, по результатам тестирования пациентов в данном исследовании возросла при сравнении с предшествовавшим вариантом терапии у большинства пациентов (84% пожилых пациентов ответили «удовлетворен» или «чрезвычайно удовлетворен» терапией НовоМикс 30).

В целом эффективность и безопасность применения инсулина НовоМикс 30 в когорте пожилых пациентов оказалась сопоставима с таковой у более молодых пациентов, и, по мнению авторов исследования, пациенты старшего возраста не требуют намного больше внимания при данном режиме лечения, чем молодые.

Интересно проведенное I. Lingva и соавт. сравнение терапии инсулином НовоМикс 30 + метформин и комбинацией трех пероральных препаратов (метформина, пиоглитазона и глибенкламида) у больных СД2, ранее не получавших медикаментозного лечения [20]. Продолжительность наблюдения составила 3 года, каждая группа на момент вступления в исследование состояла из 29 пациентов, полностью завершили исследование 24 больных на инсулинотерапии и 21 – на трех пероральных препаратах. Следует сразу отметить, что компенсация углеводного обмена была достигнута уже на этапе, предвещающем рандомизацию, с помощью инсулина НовоМикс 30 и метформина, в дальнейшем она успешно поддерживалась в обеих группах в течение 3 лет (HbA_{1c} составил $6,1 \pm 0,6\%$ в группе на инсулине и $6,0 \pm 0,8\%$ в группе на трех пероральных препаратах, $p=0,26$). Тем более интересно было сравнить динамику МТ на двух видах терапии. К моменту окончания исследования прибавка веса составила 4,47 кг (0,89–8,04 кг) в группе инсулинотерапии и 7,15 кг (4,18–10,13 кг) в группе пероральной терапии ($p=0,09$). Таким образом, большей прибавки веса на инсулине, которой можно было бы ожидать, не произошло. Более того, к концу срока наблюдения МТ в группе лечения инсулином НовоМикс 30 и метформином даже снизилась (рис. 1).

Необходимо подчеркнуть, что результаты применения любого терапевтического режима при СД можно и нужно улучшать с помощью обучения пациентов,

Рис. 1. Динамика веса в группе инсулинотерапии (●) и группе терапии комбинацией из трех пероральных препаратов (○) в течение 36 недель исследования. Результаты представлены как среднее $\pm$ SD.

будь то групповые циклы или индивидуальная работа подготовленного специалиста. В исследовании S. Levit и соавт. [21] больным СД2, ранее получавшим пероральные сахароснижающие препараты (1 или более) или инсулин (кроме готовых смесей), была назначена терапия одним из трех видов препаратов готовой смеси аналогов инсулина: двухфазный инсулин хумалог 25, двухфазный инсулин хумалог 50 и двухфазный инсулин аспарт 30 (НовоМикс 30) в трех инъекциях. Титрование доз осуществлялось на индивидуальной основе, а не по жесткому единому алгоритму, с пациентом работала команда специалистов: врач, медицинская сестра, диетолог и/или социальный работник. Больные приглашались на визиты каждые 1–2 недели, инструктировались по вопросам питания, самоконтроля гликемии, поддерживалась приверженность введению инсулина в предписанных дозах. После периода терапии, составившего $2,9 \pm 0,9$ лет, уровень HbA_{1c} снизился с $8,7 \pm 1,4\%$ до $7,3 \pm 1,1\%$ ($p<0,001$). За это время не было зарегистрировано ни одной тяжелой гипогликемии, число легких гипогликемий достоверно снизилось. Наконец, МТ за оцениваемый период не изменилась.

Таким образом, терапия готовыми смесями аналога инсулина, в частности инсулином НовоМикс 30, представляет собой эффективный и безопасный вариант терапии, особенно приемлемый для больных СД2. Нейтральное влияние инсулина НовоМикс 30 на МТ доказано во многих исследованиях, и он может назначаться тем пациентам, для которых прибавка МТ особенно нежелательна.

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов в связи с данной рукописью.

Список литературы

1. Bagg W, Plank LD, Gamble G, Drury PL, Sharpe N, Braatvedt GD. The effect of intensive glycaemic control on body composition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2001 Dec;3(6):410–416.
2. Weight gain associated with intensive therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988 Jul–Aug;11(7):567–573.
3. Strachan MW, Ewing FM, Frier BM, Harper A, Deary IJ. Food craving during acute hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Physiol Behav*. 2004 Feb;80(5):675–682.
4. Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*. 2001 Apr;2(4):282–286.
5. Hollander P. Anti-diabetes and anti-obesity medications: effects on weight in people with diabetes. *Diabetes*

- spectrum. 2007;20(3):159–165. DOI: 10.2337/di-aspect.20.3.159
6. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000 Apr 6;404(6778):661–671.
 7. Ryan M, Livingstone MB, Ducluzeau PH, Sallé A, Genaitay M, Ritz P. Is a failure to recognize an increase in food intake a key to understanding insulin-induced weight gain? *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):448–450.
 8. Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin therapy does not itself induce weight gain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1849–1850.
 9. American Diabetes Association. Shaban J, Hansen JB, Wenying Y. NovoMix 30 (BAsp 30) Improves Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Results from the IMPROVE Study. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12–54. DOI: 10.2337/dc08-S012.
 10. Khutsoane D, Sharma SK, Almustafta M, Jang HC, Azar ST, Danciulescu R, Shestakova M, Ayad NM, Guler S, Bech OM; PRESENT Study Group. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Mar;10(3):212–222. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00826.x.
 11. Shestakova M, Sharma SK, Almustafta M, Min KW, Ayad N, Azar ST, Danciulescu R, Khutsoane D, Guler S. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr Med Res Opin*. 2007 Dec;23(12):3209–3214.
 12. Valency P. Biphasic insulin aspart 30/70 (BiAsp 30) in the treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2009 Jun 3;2:61–71.
 13. Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mogan M, Mrevlje F, Regulski M. Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 30 Plus Metformin versus Once-Daily Insulin Glargine Plus Glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct;114(9):527–532.
 14. Ligthelm RJ. Self-titration of biphasic insulin aspart 30/70 improves glycaemic control and allows easy intensification in a Dutch clinical practice. *Prim Care Diabetes*. 2009 May;3(2):97–102. DOI: 10.1016/j.pcd.2009.01.003.
 15. Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M, Dimic D, Radenkovic S, Antic S. Biphasic insulin aspart 30: Better glycemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2009 Jan;32(1):23–27.
 16. Arai K, Hirao K, Yamauchi M, Takagi H, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Influence of BMI, Age and Duration of Diabetes Mellitus on Glycaemic Control with Twice-Daily Injections of Biphasic Insulin Aspart 30 versus Multiple Daily Injections of Insulin Aspart (JDDM 18) Retrospective Reanalysis of a 6-Month, Randomized, Open-Label, Multicentre Trial in Japan. *Clin Drug Investig*. 2010;30(1):35–40. DOI: 10.2165/11530920-000000000-00000.
 17. Chiniwala N, Jabbour S. Management of diabetes mellitus in the elderly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Apr;18(2):148–152. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283444ba0.
 18. Tilling LM, Darawill K, Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications*. 2006 May–Jun;20(3):158–162.
 19. Jang HC, Lee SR, Vaz JA. Biphasic insulin aspart 30 in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PRESENT Korea NovoMix study. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Jan;11(1):20–26. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00891.x.
 20. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, Adams-Huet B, Raskin P. Insulin-Based Versus Triple Oral Therapy for Newly Diagnosed Type 2. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1789–1795. DOI: 10.2337/dc09-0653.
 21. Levit S, Toledano Y, Wainstein J. Improved glycaemic control with reduced hypoglycaemic episodes and without weight gain using long-term modern premixed insulins in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011 Feb;65(2):165–171. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02513.x.

Суркова Елена Викторовна

д.м.н., в.н.с. отделения программного обучения и лечения, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
E-mail: elenasurkova@mail.ru