

Эффективность и безопасность двухфазного инсулина Аспарт 30 по данным лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации: результаты многоцентрового наблюдательного исследования

М.В. Шестакова¹, Николай Лебедев² и Е. Жин Пинг³ от имени PRESENT (Российская исследовательская группа)

¹ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

²Ново Нордиск Россия, Москва

³Центр клинических разработок региона Международные операции, Ново Нордиск, Сингапур

Резюме

Цель: исследование PRESENT (Physicians' Routine Evaluation of Safety & Efficacy of NovoMix® 30 Therapy) представляло собой 6-месячное проспективное открытое неконтролируемое многонациональное наблюдательное исследование и ставило перед собой цель определить эффективность, безопасность и приемлемость препарата НовоМикс® 30 (ДиАсп 30) среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) в повседневной врачебной практике. Нами получены данные о пациентах из 23 городов России, принимавших участие в испытании.

Методы: пациентам с СД 2 типа, не достигшим оптимального контроля гликемии на фоне ранее проводимой терапии, был назначен ДиАсп 30 в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Доза ДиАсп 30 определялась на усмотрение лечащего врача. Данные, отражающие эффективность, безопасность и удовлетворенность терапией ДиАсп 30, собирались в начале исследования, через 3 и 6 мес лечения (конечная точка). Кроме сбора информации никаких дополнительных мероприятий, связанных с исследованием, не проводилось.

Результаты: из 2256 первоначально включенных пациентов из России 2150 были включены в блок анализа безопасности препарата. Наблюдалось значимое снижение уровня HbA1c на $1,43 \pm 1,73\%$ через 3 мес ($p < 0,001$) и на $1,56 \pm 1,78\%$ через 6 мес ($p < 0,001$), а число больных, достигших уровня $HbA1c \leq 6,5\%$ увеличилось от 4,5% в начале исследования до 12,4% через 3 мес и 17,3% через 6 мес ($p < 0,001$ для обоих периодов). Лечение инсулином ДиАсп 30 сопровождалось снижением числа гипогликемических эпизодов от 15,259 до 3,423 эпизодов на пациента в год к концу исследования. Примечательно, что количество тяжелых эпизодов гипогликемии уменьшилось от 0,418 эпизодов на пациента в год до 0,006 эпизодов на пациента в год. Количество больных, у которых отмечались неблагоприятные явления на терапию, оставалось низким через 3 и 6 мес (0,1% в указанных периодах), и никакие из неблагоприятных явлений не были серьезными.

Большинство (~90%) пациентов оценивали удовлетворенность терапией через 3 и 6 мес после приема ДиАсп 30 как «очень довольны» или «довольны» по сравнению с предыдущей терапией. При оценке врачами удовлетворенности их пациентов терапией ДиАсп 30 по сравнению с предыдущим лечением, большинство опрошенных (~90%) ответило «очень довольны» или «довольны» через 3 и 6 мес.

Заключение: наблюдение за большим числом пациентов из России позволяет сделать заключение, что терапия ДиАсп 30 улучшает гликемический контроль и хорошо переносится больными. К тому же удовлетворенность лечением достаточно высока. Это исследование представляет позитивный опыт лечения больных сахарным диабетом 2 типа инсулином ДиАсп 30 в повседневной клинической практике.

Введение

Инсулинотерапия является переходным моментом в лечении СД 2, так как большинство пациентов со временем нуждаются в введении экзогенного инсулина вследствие прогрессирующей недостаточности функции β -клеток [1]. Существует множество схем начала применения инсулина у больных СД 2, в том числе прандиальное назначение инсулина, назначение базального инсулина, готовых смесей инсулина или базис-болюсной терапии. Многим пациентам назначают двухфазный инсулин, так как он не требует частого введения, и в то же время обладает свойствами базального и прандиального инсулина, тем самым контролируя как уровень гликемии натощак, так и после приема пищи.

Двухфазный инсулин аспарт 30 (ДиАсп 30, торговое название НовоМикс® 30) – это двухфазный аналог инсулина, состоящий из 30% растворимого быстродействующего инсулина аспарт и 70% протамин кристаллизованного инсулина аспарт. Растворимая часть ДиАсп 30 абсорбируется быстрее, достигает большей концентрации в плазме и обеспечивает сахароснижающий эффект быстрее, чем растворимая часть готовой смеси челове-

ческого генно-инженерного инсулина (ДЧИ 30/70) [3, 4]. Протаминированная часть инсулина аспарт в составе ДиАсп 30 обеспечивает базальный инсулиновый фон благодаря более длительной абсорбции.

Исследование PRESENT (Physicians' Routine Evaluation of Safety & Efficacy of NovoMix® 30 Therapy) является на сегодняшний день одним из крупнейших наблюдательных испытаний в области лечения СД 2 типа. В нем принимали участие 34 500 пациентов из 15 стран мира (Китай, Индия, Ирак, Иордания, Кувейт, Ливан, Катар, Румыния, Россия, Саудовская Аравия, Южная Африка, Шри Ланка, Турция и Объединенные Арабские Эмираты). Целью исследования было определить эффективность, безопасность и удовлетворенность терапией ДиАсп 30 в повседневной клинической практике. Результаты наблюдения за участвовавшей в программе группой пациентов из 23 городов России представлены ниже.

Объект и методы исследования

Программа представляла собой 6-месячное, проспективное; открытое; неконтролируемое многоцентровое наблюдательное исследование, целью которого было определить эффективность, безопасность и удовлетворенность терапией инсулином ДиАсп 30 у пациентов с СД 2 с неудовлетворительным контролем уровня гликемии на фоне предшествующей терапии. Пациентам, принимавшим участие в данном исследовании, был назначен ДиАсп 30 в качестве монотерапии или в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП). Доза препарата определялась лечащим врачом.

От участвовавших врачей требовалось документировать в индивидуальных регистрационных картах пациентов данные из истории болезни, лекарственные назначения, уровень глюкозы крови, неблагоприятные явления и эпизоды гипогликемии для каждого пациента в отдельности. Карты включали в себя вопросы по удовлетворенности пациентами и врачами инсулином ДиАсп 30, а также просьбу обозначить причины для начала и прекращения терапии ДиАсп 30. О серьезных неблагоприятных явлениях необходимо было докладывать на отдельных бланках, которые отсылались в международный отдел безопасности препаратов производителя в течение 24 ч.

Данные собирались в начале исследования, через 3 и 6 месяцев лечения. Кроме сбора информации никаких дополнительных мероприятий, связанных с исследованием, не проводилось.

Статистический анализ

Все включенные в исследование пациенты, при наличии исходных показателей, были включены в анализ безопасности препарата, который использовался для изучения эффективности, безопасности и удовлетворенности лечением. Описательные статистические величины (среднее и стандартное отклонение [СО]) использовались для

оценки исходных характеристик пациентов, лечения диабета и безопасности препарата. Динамика показателей гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), глюкозы плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ) по сравнению с началом исследования, оценивалась с помощью парного Т-теста. Тест МакНемара использовался для анализа соотношения пациентов, достигших целевого значения HbA1c $\leq 6,5\%$, по сравнению с исходным. Весь статистический анализ проводился с использованием программы SAS® 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, США).

Результаты

Исходные данные

Из 2256 изначально отобранных пациентов в блок анализа безопасности препарата были включены 2150, а их исходные данные отражены в таблице 1. По информации, предоставленной лечащими врачами, наиболее частыми причинами начала лечения или перевода на терапию ДиАсп 30 стали: (i) просьба пациентов, связанная с ожидаемым улучшением контроля гликемии (89,6%); (ii) необходимость снижения уровня гликемии натощак (86,1%); (iii) необходимость снижения уровня постпрандиальной гликемии (83,6%).

Значения отражают среднее $\pm$ с.о., если не указано иного. Для рас: Б – белая; А – Азия/Острова Тихого океана; Д – другая. ПССП – пероральные сахароснижающие препараты.

Таблица 1

Демографические и исходные данные	
	Блок анализа безопасности
п	2,150
Возраст (годы)	58,0 $\pm$ 9,4
Раса (Б/А/Д)	96,3/3,6/0,1
Пол (женский/мужской)	74,4/25,6
ИМТ (кг/м ²)	30,0 $\pm$ 5,2
Длительность диабета (годы)	10,0 $\pm$ 6,7
HbA1c (%)	9,3 $\pm$ 1,8
Предшествующее лечение	
Только ПССП	33,0
Только инсулин	31,1
Инсулин + ПССП	32,0
Только диета	1,1
Неизвестная/недостающая информация	2,8

Гликемический контроль и доза инсулина

Лечение инсулином ДиАсп 30 позволило существенно снизить начальные показатели HbA1c на 1,43 $\pm$ 1,73% через 3 мес ($p<0,001$) и на 1,56 $\pm$ 1,78% через 6 мес ($p<0,001$) (рис. 1).

В то же время число пациентов, достигших значения HbA1c $\leq 6,5\%$, увеличилось от 4,5% в начале исследования до 12,4% через 3 мес и 17,3% через 6 мес ($p<0,001$ для обоих периодов). Терапия ДиАсп 30 также привела к снижению уровня ГПН на 2,80 $\pm$ 2,99 ммоль/л через

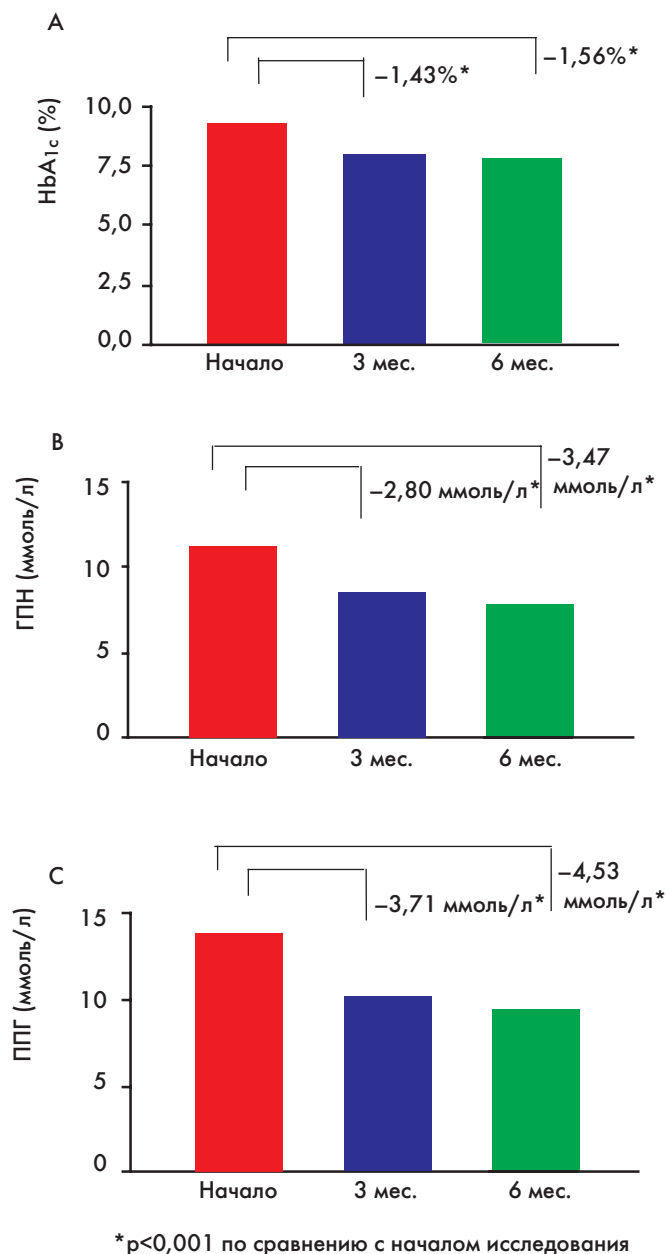


Рис. 1, А–С. Среднее значение HbA_{1c}, ГПН, ППГ в начале исследования после 3 и 6 мес терапии ДиАсп 30 (1) – HbA_{1c} (%), (2) – ГПН (ммоль/л), (3) – ППГ (ммоль/л), (4) – начало, (5) – 3 мес, (6) – 6 мес, (7) – -2,80 ммоль/л*, (8) – -3,47 ммоль/л*, (9) – * $p < 0,001$ по сравнению с началом исследования, (10) – -3,71 ммоль/л*, (11) – -4,53 ммоль/л*

3 мес ($p < 0,001$) и на $3,47 \pm 3,00$ ммоль/л через 6 мес ($p < 0,001$), а также показателя ППГ на $3,71 \pm 3,57$ ммоль/л через 3 мес ($p < 0,001$) и на $4,53 \pm 3,68$ ммоль/л через 6 мес ($p < 0,001$).

Средняя суточная доза ДиАсп 30 составила 0,39 Ед/кг в начале исследования, 0,47 Ед/кг и 0,49 Ед/кг через 3 и 6 мес соответственно. Большинство больных получали ДиАсп 30 дважды в день, перед завтраком и ужином (82,9, 81,1 и 77,0% в начале исследования, через

3 и 6 мес соответственно). Исходно 9,0% больных начинали инсулинотерапию, или переводились на ДиАсп 30 в режиме 3-кратного введения (завтрак, обед, ужин), и число таких пациентов возросло до 15,5% и 19,4% через 3 и 6 мес соответственно.

Гипогликемия и нежелательные явления

Число пациентов, сообщавших об эпизодах гипогликемий, снизилось с 43,6% в начале исследования, до 30,0% через 3 месяца и 24,8% через 6 мес (табл. 2).

Большинство гипогликемических эпизодов, наблюдавшихся в ходе лечения, были легкими, и только 0,1% (2 из 1957) эпизодов через 3 мес терапии и 0,1% (2 из 1534) через 6 мес были тяжелыми эпизодами гипогликемии. К тому же, основная часть случаев гипогликемий отмечалась днем, и только 23,7% (463 из 1957) эпизодов через 3 мес и 18,8% (288 из 1534) через 6 мес были ночными эпизодами. В целом терапия инсулином ДиАсп 30 сопровождалась снижением числа гипогликемических эпизодов от 15,259 на пациента в год в начале исследования до 3,423 эпизодов на пациента в год в конце периода наблюдения. Существенно, что количество тяжелых эпизодов гипогликемий на фоне лечения инсулином ДиАсп 30, снизилось с 0,418 эпизодов на пациента в год в начале исследования, до 0,006 эпизодов на пациента в год к концу периода наблюдения.

Число неблагоприятных явлений через 3 и 6 мес оставалось низким (по 0,1%). Ни одно из них не было серьезным. В частности, через 3 мес у двух пациентов наблюдались несерьезные неблагоприятные явления: один случай интерпретировался как «симптомы локальной гиперчувствительности», другой как «отеки». Через 6 мес также два пациента перенесли побочные реакции, однако природа этих реакций не была описана лечащими врачами.

19 (0,9%) и 36 (1,7%) пациентов прервали терапию ДиАсп 30 к концу 3 и 6 мес соответственно. Исследователи пытались узнать, было ли прекращение терапии связано с одной или более следующих причин: (i) гипогликемией, (ii) побочные реакции, (iii) неудовлетворенность качеством суточного контроля гликемии, (iv) доступность лечения, (v) стоимость лечения и/или (vi) другие причины. «Другие причины» являлись наиболее частыми причинами прекращения лечения, их назвали 52,6% и 72,2% пациента, закончивших лечение к 3 и 6 мес соответственно. Второй часто называемой причиной прекращения лечения была «неудовлетворенность качеством суточного контроля гликемии», наблюдаемой у 36,8% и 25,0% больных через 3 и 6 мес соответственно. Только два пациента (10,5%) прекратили лечение к концу 3 месяцев из-за побочных реакций и два пациента (10,5%) прекратили лечение через 3 мес вследствие отсутствия препарата. Те пациенты, которые прекратили лечение препаратом по «другим причинам», не сообщили конкретных на то причин.

Удовлетворенность лечением

Удовлетворенность пациентов лечением ДиАсп 30 оценивалась их лечащими врачами путем невалидирован-

Таблица 2

Демографические и исходные данные		
	N (%)	E
Суммарно		
Начало исследования	937 (43,6%)	8015
3 месяца	616 (30,0%)	1957
6 месяцев	499 (24,8%)	1534
Тяжесть		
Начало исследования		
Тяжелые	106 (4,9%)	220
Легкие	916 (42,6%)	7795
3 месяца		
Тяжелые	2 (0,1%)	2
Легкие	615 (29,9%)	1955
6 месяцев		
Тяжелые	2 (0,1%)	4
Легкие	498 (24,7%)	1530
Время суток		
Начало исследования		
Дневные	796 (37,0%)	5299
Ночные	556 (25,9%)	2716
3 месяца		
Дневные	533 (25,9%)	1494
Ночные	221 (10,8%)	463
6 месяцев		
Дневные	465 (23,1%)	1246
Ночные	131 (6,5%)	288

N, число пациентов, перенесших эпизоды гипогликемии; %, процентное отношение пациентов, перенесших гипогликемические эпизоды; E, абсолютное число гипогликемических эпизодов

ного анкетирования (табл. 3). Большинство пациентов через 3 и 6 мес исследования (90%) оценивали терапию ДиАсп 30 по сравнению с предыдущим лечением как «очень довольны» или «довольны» (рис. 2). Лечащие врачи также были опрошены об их удовлетворенности лечением пациентов препаратом ДиАсп 30 по сравнению с предыдущей терапией, и большинство врачей (~90%) ответили, что они «очень довольны» или «довольны».

Обсуждение

Эффективность и безопасность [5–13], а также рентабельность [14] терапии ДиАсп 30 установлена в ряде контролируемых исследований. Появляются все новые данные об использовании ДиАсп 30 в повседневной клинической практике [15, 16], и наше исследование, изучавшее применение ДиАсп 30 у больных СД 2 в клиниках России, вносит свой вклад в накопление опыта применения этого препарата.

В нашем исследовании применение ДиАсп 30 привело к существенному улучшению контроля гликемии (по оценке показателей HbA1c, ГПН и ППГ) и дало возможность большему числу пациентов достичь целевого значения HbA1c ($\leq 6,5\%$ по определению Европейского Общества по изучению диабета) [7]. Указанный факт может быть обу-

словлен тем, что терапия ДиАсп 30 обеспечивает как снижение постпрандиальной гликемии, так и поддержание уровня базального инсулина [13], что суммарно приводит к лучшему контролю гликемии, оцененному по уровню гликированного гемоглобина. В нашем исследовании Российским пациентам с СД 2 удалось посредством терапии ДиАсп 30 и под контролем специалистов снизить уровень HbA1c приблизительно на 1,6% за 6 мес лечения, и эти результаты обнадеживают. Имеется большое число данных, доказывающих преимущества строгого контроля гликемии у больных диабетом. К примеру, данные UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), показали, что снижение уровня HbA1c на 1% ведет к уменьшению риска микрососудистых осложнений на 37% и на 21% риска смерти от сахарного диабета [18]. Схожие данные получены в исследовании когорты Norfolk в Европейском проспективном исследовании рака и питания, где было показано, что увеличение уровня HbA1c на 1% приводит к увеличению риска смерти среди мужчин на 28% вне

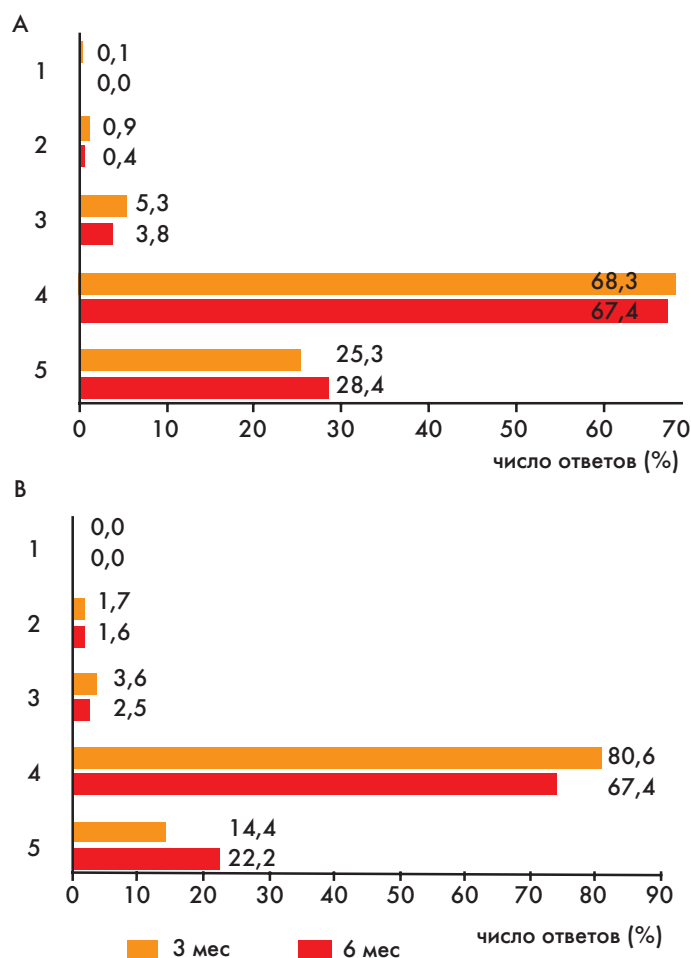


Рис. 2. А. Удовлетворенность пациентов лечением ДиАсп 30 по сравнению с предыдущим лечением через 3 и 6 мес лечения. В. Удовлетворенность врачей переводом больных на ДиАсп 30 через 3 и 6 мес лечения

Примечание:

1 – очень недоволен, 2 – недоволен, 3 – не заметил разницы, 4 – доволен, 5 – очень доволен.

зависимости от возраста, артериального давления, концентрации холестерина в плазме, индекса массы тела и количества выкуриваемых сигарет [19].

До проведения нашего исследования в литературе были опубликованы результаты еще двух исследований, связанных с использованием ДиАсп 30 в повседневной врачебной практике (Joshi и соавт. [15] и Sridhar и соавт. [16]). Мы соглашаемся с результатами этих испытаний в том, что терапия ДиАсп 30 приводит к улучшению показателей HbA_{1c}, ГПН и ППГ после 12 нед лечения. Наше исследование показало также, что улучшение этих показателей поддерживается и после 24 нед лечения.

В результатах исследований Joshi и соавт. [15] Sridhar и соавт. [16] не говорится о случаях тяжелой гипогликемии, что согласуется с данными нашего испытания, так как число пациентов, перенесших за это время эпизоды тяжелой гипогликемии, было низким (0,1% как через 3, так и через 6 мес). Аналогично нежелательные явления не наблюдались в исследованиях Joshi и соавт. [15] и Sridhar и соавт. [16], и в нашем испытании процент пациентов с побочными явлениями оставался низким (по 0,1% через 3 и 6 мес). Наконец, лишь немногие пациенты прервали лечение ДиАсп 30, и этот отказ не был связан с побочными действиями препарата.

Наше исследование также ставило перед собой задачу оценить удовлетворенность пациентов и врачей лечением ДиАсп 30 с помощью анкеты, заполняемой врачом. Результаты говорят о том, что большинство больных и врачей довольны лечением ДиАсп 30 по сравнению с

предыдущей терапией. Этот факт радует, так как совместная удовлетворенность лечением способствует лучшему взаимопониманию между врачом и пациентом, а следовательно, улучшению контроля гликемии.

Учитывая наблюдательный характер данного исследования, нельзя исключить определенные ограничения, накладываемые на его результаты. Тем не менее, это исследование предоставило множество информации в поддержку положительной роли применения ДиАсп 30 в лечении пациентов с СД 2 в повседневной клинической практике. Результаты, полученные в большой группе больных из России, свидетельствуют об улучшении гликемического контроля и о хорошей переносимости инсулина ДиАсп 30 пациентами. К тому же удовлетворенность лечением была очень высокой.

Благодарность

Данное исследование проводилось в Москве, Санкт-Петербурге, Пскове, Ленинградской области, Республике Коми, Архангельске, Вологде, Саратове, Пензе, Самаре, Белгороде, Воронеже, Уфе, Нижнем Новгороде, Казани, Ижевске, Новосибирске, Омске, Красноярске, Томске, Челябинске, Калининграде и Липецке. Авторы хотели бы поблагодарить всех врачей, принимавших участие в исследовании, а также Teng Lot Yin, MSc за ее помощь в статистическом анализе и Roy Chan, BSc, MA за помощь в подготовке этой статьи.

Исследование спонсировалось компанией Novo Nordisk.

Литература

1. Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104(6):787-94.
2. Garber A.J., Ligthelm R., Christiansen J.S., Liebl A. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: analogue or human? *Diabetes, Obesity and Metabolism* (OnlineEarly Articles). doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00654.x
3. Lindholm A., McEwen J., Riis A. Significantly improved postprandial glycaemic control with the novel rapid-acting insulin aspart. *Diabetologia* 1998; 41(Suppl. 1):49.
4. Jacobsen V., Sgaard B., Riis A., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:399-403.
5. Thivolet C., Clements M., Ligthelm R.J., Tits J., Kinsley B., Friberg H.H. High-mix regimen of biphasic insulin aspart improves glycaemic control in patients with diabetes. *Diabetologia* 2002; 45 (Suppl 2): A254.
6. Lindholm A., Jacobsen L.V., Bell P.M., McSorley P.T., Kristensen A. Improved postprandial glucose control with biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2001; 18 (Suppl 2):83.
7. Raskin P., Allen E., Hollander R., Lewin A., Gabbay R.A., Hu P., Bode B., Garber A., the INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28: 260-5.
8. Kapitza C., Rave K., Ostrowski K., Heise T., Heinemann L. Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin aspart 30 injected immediately before a meal. *Diabet Med* 2004; 21: 500-1.
9. Kvapil M., Swatko A., Hilberg C., Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 39-48.
10. Raz I., Stranks S., Filipczak R., Joshi P., Lertoft B., Rastam J., Chow C.C., Shaban J. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week randomized, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27: 1432-43.
11. Raz I., Mouritzen U., Vaz J., Hershkovitz T., Wainstein J., Harman-Boehm I. Addition of biphasic insulin aspart 30 to rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus that is poorly controlled with glibenclamide monotherapy. *Clin Ther* 2003; 25: 3109-23.
12. Kilo C., Mezitis N., Jain R., Mersey J., McGill J., Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 307-13.
13. Garber A.J., Wahlen J., Wahl T., et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 58-66.
14. Valentine W.J., Palmer A.J., Lammert M., Nicklasson L., Foos V., Roze S. Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naive type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 2063-71.
15. Joshi S.R., Kalra S., Badgandi M., Rao Y.S., Chawla M. Designer insulin regimens in clinical practice: pilot multicenter Indian study. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 775-9.
16. Sridhar G.R. Two regimens of twice-daily premix insulin analogue: An observational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 105-7.
17. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16: 716-30.
18. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405-12.
19. Khaw K.T., Wareham N., Luben R., Bingham S., Oakes S., Welch A., Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322(7277):15-8.