САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Т. В. Мохорт¹ , И. К. Билодид¹ , О. Н. Шишко^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

² Городской эндокринологический диспансер

Беларусь, 220029 г. Минск, ул. Киселева, 7

✉ Шишко Ольга Николаевна – shyshko.volha@tut.by

Увеличение числа пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) в пожилом возрасте, обусловленное совершенствованием подходов к ранней диагностике осложнений, и, соответственно, снижением смертности в более раннем возрасте, постоянной разработкой новых лекарственных препаратов с высоким профилем безопасности ставит перед врачом важную задачу в определении эффективной безопасной схемы лечения диабета пациентов старшей возрастной группы. Статья посвящена особенностям течения СД2 в пожилом возрасте. Сложности ведения таких пациентов обусловлены небольшим числом проведенных исследований, позволяющих сделать однозначные выводы о наиболее приемлемых схемах лечения. Физиологические изменения при старении, патологические процессы при сочетании нескольких заболеваний не позволяют устанавливать жесткий контроль углеводного обмена пациентам пожилого и старческого возраста. Авторами приведены факторы, определяющие особенности выбора антигипергликемической терапии у пожилых. Описаны различные варианты лечения в зависимости от коморбидной патологии, степени выраженности синдрома старческой астении. Рассмотрены таблетированные сахароснижающие препараты для лечения пожилых, этапный подход в коррекции гипергликемии при инсулинотерапии, индивидуализированы целевые уровни гликированного гемоглобина в зависимости от степени тяжести сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, целевые значения гликемии, пожилые.

TYPE 2 DIABETES: ASPECTS OF ANTIHYPERGLYCEMIC THERAPY IN ELDERLY PATIENTS

T. V. Mokhort¹ , I. K. Bilodid¹ , O. N. Shyshko^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinsky St., 220116 Minsk, Belarus

² City Endocrinological Dispensary

7 Kiselyov St., 220029 Minsk, Belarus

✉ Shyshko Volha – shyshko.volha@tut.by

Increase in number of patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) in old age is due to the improvement of approaches to early diagnosis of complications and, consequently, the reduction of mortality at an earlier age, and the continuous development of new drugs with a high profile of safety makes it an important task for the doctor to determine an effective and safe treatment regimen for diabetes in the older age group. The article is devoted to the peculiarities of diabetes in elderly patients. Difficulties in management of such patients are due to the small number of studies conducted, which allow us to draw unequivocal conclusions about the most appropriate treatment regimens. Physiological changes in aging, pathological processes in comorbidities do not allow to establish strict glucose control in elderly and senile patients. Authors present the factors determining the peculiarities of the choice of antihyperglycemic therapy in the elderly. Different variants of treatment depending on comorbid pathology, degree of severity of senile asthenia syndrome are described. Tableted sugar-reducing drugs for the treatment in the elderly are considered, as well as a step-by-step approach to the correction of hyperglycemia in insulin therapy, and target levels of glycated hemoglobin depending on the severity of concomitant diseases are individualized.

Keywords: diabetes mellitus type 2, insulin therapy, glycemic target, elderly.

Сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медицинскую проблему. Это заболевание в одинаковой мере обременяет и развитые, и развивающиеся страны и несет угрозу для здоровья человечества. СД приобрел характер «неинфекционной эпидемии»: так, по прогнозам Международной федерации диабета, в 2045 г. будет зарегистрировано около 191 миллион пациентов с СД в возрасте 65-79 лет, в 2017 году их число составило 98 миллионов. В общем, четверть населения в мире в возрасте старше 65 лет имеют СД, и половина – предиабет [1]. Число пациентов с СД в пожилом возрасте продолжает увеличиваться. Это обусловлено совершенствованием подходов к ранней диагностике осложнений, и, соответственно, снижением смертности в более раннем возрасте, постоянной разработкой новых лекарственных препаратов с высоким профилем безопасности, огромным научным интересом к проблеме,

дающим основу для улучшения прогнозов пациентов с СД.

Особенности сахарного диабета в пожилом возрасте.

Рост числа пациентов в возрасте старше 65 лет ставит перед современной диабетологией новую задачу – разработку подходов к ведению таких пациентов.

Можно выделить такие особенности СД у пожилых как:

- меньшая ожидаемая продолжительность жизни, по сравнению с пациентами в возрасте менее 65 лет,
- сочетанная патология (полиморбидность) с хроническим течением и частыми обострениями, хроническая боль;
- повышенный риск развития осложнений при различного рода вмешательствах,
- снижение когнитивной функции, способности к обучению (сложным становится обучение самоконтролю, интерпретации результатов гликемии, снижается возможно-

сти адекватного применения инсулинотерапии),

- повышение распространенности депрессивных состояний,
- высокий уровень преждевременной смерти, функциональной недееспособности, более частая встречаемость таких заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и инфаркт, по сравнению с лицами без диабета,
- повышенный риск, по сравнению с другими пожилыми пациентами, полипрагмазии, когнитивных нарушений, недержания мочи, низкоэнергетичных травмирующих падений и хронического болевого синдрома,
- невысокий социально-экономический статус,
- ухудшение зрения,
- малоподвижный образ жизни,
- нередко одинокое проживание [2].

Важно и то, что у пожилых пациентов меняется структура осложнений СД. Микро- и макроангиопатии составляют менее 50% [3], а синдром старческой астении и потеря мышечной массы – саркопения – являются признанными значимыми осложнениями СД и основными факторами риска инвалидизации. С другой стороны, хронические осложнения СД (в частности, снижение зрения, синдром диабетической стопы) у пожилых пациентов развиваются гораздо быстрее, по сравнению с более молодыми, что дополнительно снижает функциональный статус [3]. Пожилые пациенты с СД находятся в группе высокого риска когнитивных нарушений, которые могут варьировать от исполнительской дисфункции до потери памяти и деменции и болезни Альцгеймера и сосудистой деменции, чем у лиц без СД [4].

Факторы, определяющие особенности выбора антигипергликемической терапии у пожилых включают:

- снижение инсулиновой секреции;
- снижение чувствительности к инсулину и усугубление инсулинорезистентности (ИР);
- снижение секреции инкретинов.

Причины ИР включают снижение физической активности; использование дешевого питания, содержащего избыточное количество углеводов, и лекарственных препаратов, оказывающих негативное влияние на обмен глюкозы; уменьшение мышечной массы и увеличение доли жировой ткани; снижение активности транспортеров глюкозы и накопление свободных жирных кислот, СЖК (рис.1).

Закономерно возникает вопрос, от чего же отталкиваться, выбирая целевые значения гликемии и подходы к

лечению у пожилых пациентов? Одним из таких подходов является определение старческой астении. Синдром старческой астении или старческой жизненной несостоятельности встречается у 7% пациентов в возрасте 65-75 лет и в 20% - в возрасте после 80 лет [5]. В настоящее время есть несколько анкет-опросников, в том числе электронный, позволяющие определить наличие и степень выраженности данного синдрома у пациента [6]. Например, L.P.Fried и соавт. предлагают оценить наличие пяти симптомов: низкая скорость ходьбы во время прогулок, слабая сила рукопожатия, истощение, потеря массы тела, низкий уровень энергии. Отсутствие этих симптомов говорит о том, что у пациента нет синдрома старческой астении. Наличие одного-двух симптомов свидетельствует о слабой и умеренной неспособности, трех - выраженной старческой астении. Повышение числа симптомов пропорционально риску падений, госпитализации и смерти [7].

Есть и более емкие по анализу опросники. Rockwood и соавт. разработали опросник с комплексной оценкой когнитивного статуса, настроения, мотивации, коммуникативности, подвижности, умения держать баланс, функции кишечника и мочевого пузыря, ежедневного питания, и количества заболеваний. Расчет индекса по этим симптомам имеет высокую прогностическую значимость в отношении развития несостоятельности и смерти [9].

Комплексное ведение пожилых пациентов с СД является сложной задачей. Это обусловлено необходимостью индивидуализированного подхода, а также принятием во внимание психологических особенностей поведения и изменением фармакодинамики препаратов в организме людей преклонного возраста, что может повышать риск нежелательных явлений [10, 12].

Целевые значения гликемии при СД у пожилых пациентов. Благодаря подробному анализу результатов исследований UKPDS (с последующим 10-летним наблюдением), ACCORD, ADVANCE, VADT в последние годы стало очевидно, что возраст и коморбидные состояния диктуют индивидуальный подход терапии СД. В настоящее время представляется, что чрезмерное стремление к нормогликемии у пожилых пациентов с СД может принести больше вреда, чем пользы. Исследования ACCORD и VADT продемонстрировали, что при наличии сердечно-сосудистых осложнений достижение нормогликемии путем агрессивного лечения опасно развитием гипогликемических состояний, влекущих за собой нежелательные кардио-и цереброваскулярные исходы. В исследованиях было продемонстрировано, что функциональные исходы в течение 2 лет лучше у пожилых пациентов при уровне HbA1c >8,0%, чем при уровне HbA1c 7,0-7,9% [15]. В то же время достижение показателей HbA1c выше 8,0% ассоциировано с более частыми проявлениями симптомов гипергликемии: полиурия, полидипсия, никтурия, а также повышенным риском инфекции мочевыводящих путей, кандидозов и нарушением ответной реакции на системную инфекцию, госпитализаций, развития острых сердечно-сосудистых заболеваний и более высоким уровнем смертности [13, 14].

Так как СД 2 типа является многофакторным заболеванием, успешность лечения оценивается не только по уровню HbA1c, но и по достижению целевых значений глюкозы натощак, перед сном, артериального давления, липидного профиля. В таблице 1 приведены целевые показатели для пациентов с различным сочетанием сопутствующей патологии [11].

Рисунок 1. Причины повышения ИР у пожилых пациентов

Таблица 1

Цели лечения у пожилых пациентов с СД

Характеристика пациента	Обоснование	Уровень глюкозы натощак или перед приемом пищи (ммоль/л)	Уровень глюкозы перед сном (ммоль/л)	Артериальное давление, мм рт.ст.	Липиды
Несколько сопутствующих заболеваний, сохраненный когнитивный и функциональный статус	Высокая ожидаемая продолжительность жизни	5,0-7,2	5,0-8,3	< 140/90	Прием статинов постоянно или до появления симптомов непереносимости или противопоказаний
Множественные сопутствующие хронические заболевания или умеренные или легкие когнитивные нарушения*	Умеренно высокая ожидаемая продолжительность жизни, хорошая переносимость лечения? Повышенный риск гипогликемии, риск падений	5,0-8,3	5,6-10,0	< 140/90	Прием статинов постоянно или до появления симптомов непереносимости или противопоказаний
Тяжелая стадия хронического заболевания или умеренные-тяжелые когнитивные нарушения**	Невысокая ожидаемая продолжительность жизни	5,6-10,0	6,1-11,1	< 145/90	Оценка польза/риск, прием статинов направлен на вторичную профилактику

*заболевания, требующие постоянного лечения, к ним могут относиться артриты, рак, сердечная недостаточность, депрессия, эмфизема, падения, артериальная гипертензия, ХБП 3 и выше, инфаркт миокарда, инсульт.

**например, хроническая сердечная недостаточность 3-4 функциональных классов, диализ, множественные метастазы при онкологических заболеваниях.

Лечение СД 2 типа у пожилых пациентов без тяжелой сопутствующей патологии проводится согласно алгоритмам лечения пациентов более молодой возрастной группы. «Биологически молодым» пожилым пациентам (т.е. при отсутствии коморбидной патологии в стадии декомпенсации, тяжелых осложнений СД, сохраненной когнитивной функции) рекомендовано достижение целевых значений по уровню HbA1c <7,5%. Доказано, что поддержание уровня гликемии с достижением HbA1c <7,0 не имеет никаких преимуществ для пациента.

Важность понимания целевых значений компенсации СД у пожилых основывается на комплексном негативном влиянии гипогликемий, риск которых усугубляется за счет плохого питания, прогрессирующего снижения скорости клубочковой фильтрации, лекарственных взаимодействий, необученности пациента и когнитивных нарушений.

Одной из сложностей ведения пожилых пациентов является полиморбидность, которая влечет за собой назначение большого количества препаратов и негативно сказывается на приверженности пациента к лечению. Полипрагматизация у пациентов с легкой и умеренной старческой немощностью повышает риск лекарственного взаимодействия и нежелательных явлений. С другой стороны, на фоне нежелательных явлений биологический резерв препарата может снижаться, а лечение с целью предупреждения развития хронических осложнений у пациентов с выраженными симптомами старческой астении не актуально.

Подходы к лечению сахарного диабета у пожилых пациентов. С позиций доказательной медицины, нет убедительных данных в преимуществах или недостатках использования определенного подхода в лечении, поскольку пожилых пациентов, как правило, исключают из клинических исследований. Лишь в 1,4% клинических испытаний включена оценка конечных точек у лиц в возрасте 65-79 лет и еще меньше – у ослабленных пожилых пациентов [5]. Несмотря на это, опубликован ряд международных

руководств, где особенный акцент сделан на ведении СД у данной категории пациентов. Рекомендации в основном базируются на консенсусах и мнениях. Попытки разработать целевые показатели метаболических изменений для пожилых, пока что они не нашли широкого применения, что в первую очередь обусловлено значительным влиянием множественных сопутствующих заболеваний на данную популяцию [6]. Определено, что подходы к лечению пациентов с нарушением дееспособности или при наличии старческой астении должны меняться. Как показывает практика, строгий гликемический контроль не приводит к ожидаемому положительному результату, достижение целевых показателей по уровню гликемии, липидограммы и даже артериального давления не дает улучшения состояния пациента.

Синдром старческой астении является наиболее важным прогностическим фактором. Диагностически значимые элементы синдрома могут сами являться противопоказанием к интенсификации лечения СД. К ним относятся:

- ятрогенное снижение массы тела,
- когнитивные нарушения, индуцированные гипогликемией,
- симптомы депрессии, обусловленные приемом большого количества лекарственных препаратов.

Ввиду повышения риска нежелательных явлений при назначении новых препаратов рекомендуется уменьшить количество таблетированных сахароснижающих препаратов или отменить некоторые лекарственные средства для лечения СД 2 типа при HbA1c <8,0%.

Отсутствие четких указаний на необходимость строго контроля гликемии у пожилых пациентов, не является основанием для недостижения определенных целевых значений гликемического контроля. Хроническая гипергликемия имеет отрицательный психологический эффект, приводя к снижению качества жизни пациента, осмотический диурез приводит к дегидратации, нарушению зрения и снижению

когнитивных функций [16]. Поэтому рекомендуется поддерживать уровень $HbA1c < 8,5\%$ у пациентов с выраженными симптомами старческой астении.

Препаратом 1-го выбора при лечении СД 2 типа является метформин, предпочтение в пользу которого логично и обосновано доказательствами снижения кардиоваскулярных рисков, увеличением продолжительности жизни и крайне низкого риска гипогликемии, но до 50% пожилых пациентов имеют противопоказания к приему этого препарата. Чаще всего причиной отмены метформина является снижение СКФ менее 45 мл/мин. Также следует помнить о необходимости отмены метформина при проведении рентгеноконтрастных исследований. Актуальным является доказанный эффект усугубления дефицита витамина B12 при длительном использовании метформина [17].

В тоже время, комплекс плейотропных эффектов метформина включает замедление процессов старения. Метформин повышает активность аденозин монофосфат активируемой протеин киназы (АМПК), активация которой помогает имитировать эффект ограничения калорийности питания, благотворно влияющего на замедление биологического старения и доказанно замедляет процесс апоптоза и повышает эффективность выживания клеток. Аналогичное повышение активности АМПК и ингибция mTOR отмечается при регулярных активных физических нагрузках и рассматривается как фактор «антивозрастного» влияния. Метформин оказывает влияние на рецепторы цитокинов, инсулина, инсулино-подобного фактора роста-1, адипонектина и задействует многие метаболические пути, определяющие биологическое старение [18].

Прием препаратов группы сульфонилмочевины (ПСМ), сопровождается риском развития гипогликемии а их эффект снижается из-за естественной потери адекватного ответа бета-клеток на действие препаратов. В тоже время, ПСМ являются препаратами выбора при ведении этих категорий пациентов. В качестве оптимального препарата может быть назван гликлазид, так как при его использовании отмечается минимальный риск гипогликемических эпизодов и отдалается необходимость инсулинотерапии. В ка-

честве позитивных факторов, определяющих целесообразность использования ПСМ называют их низкую стоимость, что для пожилых пациентов часто имеет принципиальное значение [11].

Доказана эффективность и безопасность ингибиторов дипептидил-пептидазы 4 (ИДПП-4) у пожилых и даже у крайне немощных пациентов, сопоставимые с таковыми показателями у молодых [18]. Препараты данной группы могут быть рекомендованы у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией печени и почек при наличии противопоказаний для назначения метформина и ПСМ, но их негативной характеристикой является стоимость, ограничивающая их использование.

Применение агонистов рецепторов глюкагон-подобного пептида 1 ограничено риском снижения массы тела, ингибиторов натриевого глюкозного котранспортера 2 - развитием полиурии, мочевых инфекций и кандидоза, тиазолидиндионов – высокой вероятностью хронической сердечной недостаточности и переломов [11].

Как следствие перечисленного ранее, добавление инсулинотерапии (ИТ) является следующим этапом для интенсификации лечения пациентов с декомпенсацией СД и симптомами осмотического диуреза. Ведение пациентов пожилого возраста с СД 2 типа, получающих ИТ, является сложной клинической задачей, так как использование ИТ несет повышенный риск развития гипогликемических состояний, а сложность курации усугубляется проблемами полиморбидности с хроническим течением и частыми обострениями и когнитивными нарушениями [8]. Выбор режима инсулинотерапии может варьировать от назначения инсулинов средней продолжительности действия один раз в сутки до смешанных инсулинов и, что рекомендуется сравнительно редко, базис-болюсной схемы интенсивной ИТ. Последняя схема, безусловно, является единственной опцией у пациентов с СД 1 типа, с учетом увеличения продолжительности жизни у данной категории пациентов. Для большинства пациентов с симптомами старческой астении при СД 2 типа достаточно одной инъекции инсулина средней продолжительности действия утром, пик действия

Таблица 2

Рекомендуемые терапевтические цели и поэтапная терапия

	Поэтапная терапия		Целевые значения	
	Пороговое значение	Предполагаемые мероприятия	Целевые значения	Коррекция лечения
Пожилые пациенты без симптомов старческой астении	7,0%	Оценка рисков гипогликемии на фоне приема ПСМ и ИТ. Коррекция дозы с учетом функции почек.	7,5%	Избегать назначения новых препаратов, которые могут привести к гипогликемии или усилить потерю массы тела.
Пациенты с легкой – умеренно выраженной старческой немощностью	7,5%	Отменить ПСМ при уровне $HbA1c$ ниже порогового. Избегать назначения тиазолидиндионов по причине риска развития сердечной недостаточности. С осторожностью применять инсулин и метформин с учетом функции почек.	8,0%	ИДПП-4 и инсулин продленного действия имеют хороший профиль безопасности. Тиазолидиндионы повышают риск хронической сердечной недостаточности и переломов. Ингибиторы натриевого котранспортера глюкозы 2 положительно влияют на симптомы сердечной недостаточности, но могут усилить проявление симптомов гипергликемии.
Пациенты с тяжелой старческой немощностью	8,0%	Отменить ПСМ и инсулина короткого действия из-за высокого риска гипогликемии. Рассмотреть вариант ИТ в режиме с минимальным риском гипогликемии. Лечение, сопровождающееся потерей массы тела может усилить саркопению.	8,5%	Однократно утром инсулин или аналог инсулина продленного действия при наличии никтурии. Обучение симптомам гипогликемии и подходам к их коррекции лиц, осуществляющих уход за пациентом.

Практические рекомендации

- Не используйте ИКД перед сном определяйте дозы ИКД в зависимости от уровня гипергликемии:
- Гликемия перед едой $>13,9$ ммоль/л, введите 2 ЕД ИКД или ИУКД
- Гликемия перед едой $>19,4$ ммоль/л, введите 4 ЕД ИКД или ИУКД

Примечание: ИКД – инсулин короткого действия, ИУКД – инсулин ультракороткого действия, ТССП – таблетированные сахароснижающие препараты, ЛС – лекарственные средства

Рисунок 2. Коррекция инсулинотерапии при СД у пожилых пациентов

которого зачастую может совпадать с основным приемом пищи. Такой подход существенно снижает риск ночных гипогликемий, но повышает риск никтурии, неудержания мочи и кандидоза, обусловленных колебаниями гликемии. В такой ситуации более приемлемым является применение аналогов инсулина продленного действия, на фоне которых снижен риск гипогликемии и колебаний гликемии [19]. При необходимости могут быть использованы 1-2 подколками инсулина короткого действия на приемы пищи, которые оптимально проводятся при помощи или в присутствии родственников или социальных работников. Также отсутствуют убедительные доказательства необходимости интенсивного контроля постпрандиальной гликемии, поэтому инсулин короткого действия также следует отменить по причине повышения риска гипогликемии.

В случае развития симптомов гипергликемии введение инсулина короткого действия должно быть по принципу «потребности», базируясь на оценке постпрандиальной гликемии. Такой подход также будет направлен на предупреждение избыточного калоража пищи, когда у пациента

есть строгая установка на необходимость принятия пищи после инъекции инсулина.

В целом, подходы к выбору и коррекции лечения СД суммарно приведены в таблице 2.

Применение инсулина у пожилых пациентов также должно быть крайне осторожным с постоянной коррекцией лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний и стадии их компенсации. В целом, подходы к коррекции инсулинотерапии представлены на рисунке 2.

Таким образом, основными направлениями в ведении СД у пожилых пациентов являются:

- стратегия минимизации медикаментозных рисков с целью снижения вероятности гипогликемии, нежелательных явлений на фоне лечения, госпитализации;
- индивидуализированный подход в зависимости от тяжести сопутствующих заболеваний, степени выраженности старческой астении, ожидаемой продолжительности жизни;
- ориентированность на выбор и отмену лекарственных препаратов, а также отказ от назначения новых без очевидных преимуществ для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, **2017**.
2. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. *Diabetes in Older Adults: A Consensus Report.* Journal of the American Geriatrics Society. **2012**;60(12):2342-2356. doi: 10.1111/jgs.12035.
3. Strain WD, Hope SV, Green A, et al. *Type 2 diabetes mellitus in older people: a brief statement of key principles of modern day management including the assessment of frailty. A national collaborative stakeholder initiative.* Diabet Med. **2018**;35(7):838-845. doi: 10.1111/dme.13644.
4. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, et al. *Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population-based cohort study.* Diabetologia. **2009**;52(6):1031-9. doi: 10.1007/s00125-009-1323-x.
5. Maggi S, Noale M, Gallina P, Marzari C, et al. *Physical disability among older Italians with diabetes. The ILSA Study.* Diabetologia. **2004**;47(11):1957-62. doi: 10.1007/s00125-004-1555-8.
6. Cruz-Jentoft AJ, Michel JP. *Sarcopenia: A useful paradigm for physical frailty.* Eur. Geriatr. Med. **2013**;4(2):102-105. doi: 10.1016/j.eurger.2013.02.009.
7. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. *New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people.* Diabetes. Res. Clin. Pract. **2014**;103(3):538-40. doi: 10.1016/j.diabres.2014.03.005.
8. Fried LP, Tangen C, Walston JD, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype.* J. Gerontol. **2001**;56(3):M146-56.
9. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, et al. *A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people.* Lancet. **1999**;353(9148):205-6. doi: 10.1016/S0140-6736(98)04402-X
10. Strain WD, Lukashevich V, Kothny W, et al. *Individualised treatment targets for elderly patients with type 2 diabetes using vildagliptin add-on or lone therapy (INTERVAL): a 24 week, randomised, double-blind, placebo-controlled study.* Lancet. **2013**;382(9890):409-416. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60995-2.
11. American Diabetes Association. *Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes—2019.* Diabetes Care. **2019**;42(S1):S139-S147. doi: 10.2337/dc19-S012.
12. Morley JE, Sinclair A. *Individualising treatment for older people with diabetes.* Lancet. **2013**;382(378-380). doi: 10.1016/S0140-6736(13)61055-7.
13. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. *Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study.* Lancet. **2010**;375(9713):481-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61969-3.
14. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. *Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study.* Diabetes Care. **2011**;34(6):1329-36. doi: 10.2337/dc10-2377.
15. Yau CK, Eng C, Cenzer IS, et al. *Glycosylated Hemoglobin and Functional Decline in Community-Dwelling Nursing Home-Eligible Elderly Adults with Diabetes Mellitus.* J. Am. Geriatr. Soc. **2012**;60(7):1215-21. doi: 10.1111/j.1532-5415.2012.04041.x.
16. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. *Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study.* JCEM. **2016**;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754.
17. Barzilai N, Crandall JP, Kritchevsky SB, et al. *Metformin as a Tool to Target Aging Cell Metab.* AgingCell. **2016**;23(6):1060-1065. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.011.
18. Yakaryılmaz FD, Öztürk ZA. *Treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly.* World J. Diabetes. **2017**;8(6):278-285. doi: 10.4239/wjd.v8.i6.278.
19. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. *Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus.* Cochrane Database Syst. Rev. **2007**;2:CD005613.

Поступила в редакцию 12.03.2019